

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-324701

(43)Date of publication of application : 08.12.1998

---

(51)Int.Cl. C08B 3/00  
C08B 11/00  
C08B 13/00  
C08B 15/10  
C08B 37/00

---

(21)Application number : 10-152832

(71)Applicant : FIDIA SPA

(22)Date of filing : 02.06.1998

(72)Inventor : DELLA VALLE FRANCESCO  
ROMEO AURELIO

(30)Priority

Priority number : 88 47964 Priority date : 13.05.1988 Priority country : IT

---

(54) **CROSSLINKED CARBOXYPOLYSACCHARIDE**

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject new compound characterized by the structure in which the carboxy and hydroxy groups are crosslinked with each other by the lactone or intramolecular ester bond, useful for sanitary or surgical products, cosmetics, medicines, foods, or the like which use biodegradable plastics.

SOLUTION: This compound is a crosslinked carboxylic acid type polysaccharide (except hyaluronic acid), wherein at least the first part of the carboxy group in the polysaccharide is crosslinked with the hydroxy group in the same polysaccharide molecule and/or the hydroxy group in a different polysaccharide molecule through the ester or lactone bond. This compound is obtained by treating a polysaccharide esterified with a free or salt type carboxy group and monovalent alcohol or polyalcohol (e.g. alginic acid, carboxymethyl cellulose and carboxymethyl chitin), and then heating the above mixture or irradiating it with ray (in particular, ultraviolet ray).

---

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 02.06.1998

[Date of sending the examiner's decision of rejection] 26.09.2000

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2000 Japanese Patent Office

(19)【発行国】日本国特許庁(JP)

## (12)公開特許公報(A)

(11)【公開番号】特開平10-324701  
(43)【公開日】平成10年(1998)12月8日

(51)【国際特許分類第6版】

C08B 3/00

11/00

13/00

15/10

37/00

【F I】

C08B 3/00

11/00

13/00

15/10

37/00

【審査請求】有【請求項の数】65【出願形態】OL【全頁数】26

(21)【出願番号】特願平10-152832

(62)【分割の表示】特願平1-505458の分割

(22)【出願日】平成1年(1989)5月12日

(31)【優先権主張番号】47964A/88

(32)【優先日】1988年5月13日

(33)【優先権主張国】イタリア(IT)

(71)【出願人】

【識別番号】591057175

【氏名又は名称】フィディーア・ソシエタ・ペル・アチオニ

【氏名又は名称原語表記】FIDIA SOCIETA PER AZIONI

【住所又は居所】イタリア国パドヴァ、35031アバーノ・テルメ、ヴィア・ポンテ・デッラ・ファブリ  
ーカ3ーア番

(72)【発明者】

【氏名】フランセスコ・デラ・ヴァッレ

【住所又は居所】イタリア国イー35100パドヴァ、ヴィア・セラート14番

(72)【発明者】

【氏名】アウレリオ・ロメオ

【住所又は居所】イタリア国イー00161ローマ、ヴィアレ・イッポクラテ93番

(74)【代理人】

【弁理士】

【氏名又は名称】青山 葆(外1名)

(54)【発明の名称】架橋したカルボキシ多糖類

(57)【要約】

【課題】生分解性プラスチック材料、衛生および  
外科用品、化粧品、医薬品として有用な物質を提  
供する。【解決手段】上記課題は、多糖のカルボキシ基  
の少なくとも第1部分が同一の多糖分子のヒドロキシ基に、および/または別の多糖分子のヒ  
ドロキシ基にエステル結合またはラクトン結合によって架橋している架橋カルボン酸形の多糖  
(ヒアルロン酸を除く)によって解決される。

【特許請求の範囲】

【請求項1】多糖のカルボキシ基の少なくとも第1部分が同一の多糖分子のヒドロキシ基に、お



よび／または別の多糖分子のヒドロキシ基にエステル結合またはラクトン結合によって架橋している架橋カルボン酸形の多糖(ヒアルロン酸を除く)。

【請求項2】多糖が、アルギン酸、カルボキシメチルセルロース、およびカルボキシメチルキチンからなる群から選ばれる請求項1記載の架橋酸形の多糖。

【請求項3】多糖のカルボキシ官能基のすべてがヒドロキシ基にエステル結合している請求項1または2記載の架橋酸形の多糖。

【請求項4】架橋に関与している第1部分のカルボキシ基の、多糖中のカルボキシ基の全数に対する割合が1%～60%の範囲内である請求項1～3のいずれかに記載の架橋酸形の多糖。

【請求項5】架橋の割合が15%～30%の範囲内である請求項4記載の架橋酸形の多糖。

【請求項6】多糖のカルボキシ基の一部だけがヒドロキシ基に架橋しており、多糖のカルボキシ基の第2部分が一個または多価アルコールによってエステル化されている請求項1、2、4または5のいずれかに記載の架橋酸形の多糖。

【請求項7】アルコールが脂肪族、アリアル脂肪族、脂環式、および複素環式アルコールからなる群から選ばれるものである請求項6記載の架橋酸形の多糖。

【請求項8】脂肪族系列のアルコールが最大炭素原子数34のものであり、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、アルデヒド、ケタール、カルボキシ、ヒドロカルビル、およびジヒドロカルビルアミノ、エーテル、エステル、チオエステル、アセタール、ケタール、カルバミド基、または1もしくはそれ以上のアルキル基で置換されたカルバミド基からなる群から選ばれる1または2個の官能基で置換されていることもあり、ここでこれらの基のヒドロカルビル基は最大炭素原子数6の官能基修飾されたものであり、そして脂肪族系列のアルコールは酸素、硫黄および窒素からなる群から選ばれる異項原子によって炭素原子鎖が遮断されていることもある請求項7記載の架橋酸形の多糖。

【請求項9】アルコールが最大炭素原子数32のアルコールであり、官能基で置換されているアルコールの場合にはアミン基、エーテル、エステル、チオエーテル、チオエステル、アセタール、ケタールのヒドロカルビル基は最大炭素原子数4のアルキル基であり、エステル化されたカルボキシ基および置換されたカルバミド基においてはヒドロカルビル基は同じ炭素原子数のアルキル基であり、そして置換されたアミノまたはカルバミド基は最大炭素原子数8のアルキレンアミノまたはアルキレンカルバミド基であってもよい請求項8記載の架橋酸形の多糖。

【請求項10】アルコールがエチル、プロピル、イソプロピル、N-ブチル、イソブチル、tert-ブチルアルコール、アミル、ペンチル、ヘキシル、またはオクチルアルコールである請求項9記載の架橋酸形の多糖。

【請求項11】アルコール成分がエチレングリコール、プロピレングリコール、ブチレングリコール、またはグリセリンから導かれる請求項9記載の架橋酸形の多糖。

【請求項12】アルコールがタルトロンアルコール、乳酸、グリコール酸、リンゴ酸、酒石酸、またはクエン酸である請求項9記載の架橋酸形の多糖。

【請求項13】アリアル脂肪族系列のアルコールがベンゼン残基を1個だけ有し、最大炭素原子数4の脂肪族鎖を有するものであり、ベンゼン残基は1～3のメチルまたはヒドロキシ基によって、ハロゲン原子によって置換されていてもよく、脂肪族鎖は遊離のアミノ基またはモノもしくはジエチル基からなる群から選ばれる1または2個の官能基によって、またはピロリジンもしくはピペリジン基によって置換されていてもよい請求項7記載の架橋酸形の多糖。

【請求項14】脂環式または脂肪族脂環式系列のアルコールが最大炭素原子数34の単環式または多環式炭化水素である請求項7記載の架橋酸形の多糖。

【請求項15】複素環式アルコールが窒素、酸素および硫黄からなる群から選ばれる1またはそれ以上の異項原子によってその炭素原子鎖または環が遮断されている単環式もしくは多環式の脂環式アルコールまたは脂肪族脂環式アルコールである請求項7記載の架橋酸形の多糖。

【請求項16】複素環式アルコールがアルカロイド類、フェニルエチルアミン類、フェノチアジン薬物、チオキサンテン薬物、抗痙攣薬、抗精神病薬、抗嘔吐薬、鎮痛薬、催眠薬、食欲抑制薬、精神安定薬、筋弛緩薬、冠状血管拡張薬、アドレナリン作動性遮断薬、麻酔遮断薬、抗腫瘍薬、抗生物質、抗ウイルス薬、末梢血管拡張薬、炭酸脱水酵素阻害薬、抗喘息薬、抗炎症薬、およびスルファミック類からなる群から選ばれる請求項7記載の架橋酸形の多糖。

【請求項17】アルカリ金属もしくはアルカリ土類金属、マグネシウム、アルミニウムまたはアミンと、請求項1、2、および4～16のいずれかに記載の架橋形の多糖の塩。

【請求項18】ナトリウムまたはアンモニウムとの請求項17記載の塩。

【請求項19】アミンが脂肪族、アリアル脂肪族、脂環式、または複素環式アミンである請求項17記載の塩。

【請求項20】アミンが治療学的に許容しうる塩基である請求項19記載の塩。

【請求項21】アミンが治療学的に活性な塩基である請求項19記載の塩。

【請求項22】アミンがアルカロイド類、ペプチド類、フェノチアジン、ベンゾジアゼピン、チオキサンテン、ホルモン類、ビタミン類、抗痙攣薬、抗精神病薬、抗嘔吐薬、麻酔薬、催眠薬、食欲抑制薬、精神安定薬、筋弛緩薬、冠状血管拡張薬、抗腫瘍薬、抗生物質、抗細菌薬、抗ウイルス薬、抗マalaria薬、炭酸脱水酵素阻害薬、非ステロイド系抗炎症薬、血管収縮薬、コリン作動性アゴニスト類、コリン作動性遮断薬、アドレナリン作動性アゴニスト類、アドレナリン作動性遮断薬、および麻酔遮断薬からなる群から選ばれる請求項20記載の塩。

【請求項23】アミンが薬理学的に不活性であり、最大炭素原子数18のモノ、ジおよびトリアルキルアミン類、脂肪族部分の最大炭素原子数が18であり、芳香族部分としてベンゼン基を有し、1～3のメチル基またはハロゲン原子またはヒドロキシ基で置換されていることもあるアリアルアルキルアミン類、OおよびSからなる群から選ばれる異項原子によって環が遮断されていることもある炭素原子数4～6の環を有するアルキレンアミン類、およびアミノまたはヒドロキシ官能基で置換されたこれらすべての型のアミン類からなる群から選ばれる請求項17記載の塩。

【請求項24】多糖がアルギン酸である請求項1～23のいずれかに記載の架橋酸形の多糖またはその塩。

【請求項25】多糖がカルボキシメチルキチンである請求項1～23のいずれかに記載の架橋酸形の多糖またはその塩。

【請求項26】部分的に架橋したアルギン酸が低級脂肪族アルコールでエステル化したカルボキシ基部分を含み、所望によりアルカリ金属で塩化したカルボキシ基部分を含んでいる、部分的にまたは完全に架橋したアルギン酸である請求項24記載の架橋形の多糖。

【請求項27】(a)カルボキシ基の1%程度が架橋し、99%程度がナトリウムで塩化されたアルギン酸；(b)カルボキシ基の5%程度が架橋し、95%程度がナトリウムで塩化されたアルギン酸；(c)カルボキシ基の10%程度が架橋し、90%程度がナトリウムで塩化されたアルギン酸；(d)カルボキシ基の25%程度が架橋し、75%程度がナトリウムで塩化されたアルギン酸；(e)カルボキシ基の50%程度が架橋し、50%程度がナトリウムで塩化されたアルギン酸；(f)カルボキシ基の75%程度が架橋し、25%程度がナトリウムで塩化されたアルギン酸；(g)カルボキシ基の100%が架橋したアルギン酸；(h)カルボキシ基の25%程度が架橋し、25%程度がエタノールでエステル化され、50%程度がナトリウムで塩化されたアルギン酸；(i)カルボキシ基の25%程度が架橋し、50%程度がエタノールでエステル化され、25%程度がナトリウムで塩化されたアルギン酸；および(j)カルボキシ基の25%程度が架橋し、75%程度がエタノールでエステル化されたアルギン酸；からなる群から選ばれる請求項26記載の化合物。

【請求項28】部分的に架橋したカルボキシメチルキチンが低級脂肪族アルコールでエステル化したカルボキシ基部分を含み、所望によりアルカリ金属で塩化したカルボキシ基部分を含んでいる、部分的にまたは完全に架橋したカルボキシメチルキチンである請求項25記載の化合物。

【請求項29】(a)カルボキシ基の1%程度が架橋し、99%程度がナトリウムで塩化されたカルボキシメチルキチン；(b)カルボキシ基の5%程度が架橋し、95%程度がナトリウムで塩化されたカルボキシメチルキチン；(c)カルボキシ基の10%程度が架橋し、90%程度がナトリウムで塩化されたカルボキシメチルキチン；(d)カルボキシ基の10%程度が架橋し、90%程度がナトリウムで塩化されたカルボキシメチルキチン；(e)カルボキシ基の25%程度が架橋し、75%程度がナトリウムで塩化されたカルボキシメチルキチン；(f)カルボキシ基の50%程度が架橋し、50%程度がナトリウムで塩化されたカルボキシメチルキチン；(g)カルボキシ基の75%程度が架橋し、25%程度が塩化されたカルボキシメチルキチン；および(h)カルボキシ基の100%が架橋したカルボキシメチルキチン；からなる群から選ばれる請求項28記載の化合物。

【請求項30】(a)カルボキシ基の25%程度が架橋し、25%程度がエタノールでエステル化され、50%程度が塩化されたカルボキシメチルキチン；(b)カルボキシ基の25%程度が架橋し、50%程度がエタノールでエステル化され、25%程度がナトリウムで塩化されたカルボキシメチルキチン；および(c)カルボキシ基の25%程度が架橋し、75%程度がエタノールでエステル化されたカルボキシメチルキチン；からなる群から選ばれる請求項28記載の化合物。

- 【請求項31】 活性成分として請求項21記載の化合物を賦形剤とともに含有する医薬組成物。
- 【請求項32】 (1)薬理学的に活性な物質または薬理学的に活性な物質の混合物;および(2)請求項1～30のいずれかに記載の架橋形の多糖からなる担体;を含有する医薬。
- 【請求項33】 成分(1)が経口、非経口または局所用の物質である請求項32記載の医薬。
- 【請求項34】 成分(1)が麻酔薬、鎮痛薬、抗炎症薬、血管収縮薬、抗生物質／抗細菌薬、または抗ウイルス薬である請求項32～33のいずれかに記載の医薬。
- 【請求項35】 請求項1～30のいずれかに記載の架橋酸形の多糖を含有する化粧品。
- 【請求項36】 請求項1～30のいずれかに記載の架橋酸形の多糖を含有する衛生または外科用品。
- 【請求項37】 酸形の多糖の架橋産物の糸または薄膜からなる請求項36記載の衛生または外科用品。
- 【請求項38】 医薬の皮下移植のためのカプセルを構成する請求項36記載の衛生または外科用品。
- 【請求項39】 皮下、筋肉内、または静脈内注射のためのマイクロカプセルを構成する請求項36記載の衛生または外科用品。
- 【請求項40】 一定時間の後に除去するのに適した固体挿入物を構成する請求項36記載の衛生または外科用品。
- 【請求項41】 損傷および外傷の薬物治療のためのスポンジ様物質を構成する請求項36記載の衛生または外科用品。
- 【請求項42】 多糖がアルギン酸である請求項36～41のいずれかに記載の衛生または外科用品。
- 【請求項43】 請求項1～30のいずれかに記載の架橋酸形の多糖の治療における使用。
- 【請求項44】 請求項1～30のいずれかに記載の架橋酸形の多糖の産業分野における使用。
- 【請求項45】 請求項1～30のいずれかに記載の架橋酸形の多糖の、食品、化粧品、衛生および外科分野における、紙、樹脂、染料および家庭用品の製造における使用。
- 【請求項46】 請求項1～30のいずれかに記載の架橋した多糖の人工皮膚としての皮膚学における使用。
- 【請求項47】 多糖がアルギン酸である請求項1～30のいずれかに記載の架橋した産物の使用。
- 【請求項48】 請求項1～30のいずれかに記載の架橋酸形の多糖の外科手術における縫合糸としての使用。
- 【請求項49】 (a)架橋酸形の多糖を第1の有機溶媒に溶解し; (b)架橋酸形の多糖の溶液をシートまたは糸の形状にし; (c)第1の有機溶媒に可溶性である第2の有機または水性溶媒で処理することによって溶媒を除去すること; からなる架橋酸形の多糖の糸または薄膜の製造方法。
- 【請求項50】 第1の有機溶媒としてジメチルスルホキシドを用いる請求項49記載の方法。
- 【請求項51】 第1の有機溶媒としてヘキサフルオロイソプロパノールを用い、加熱した不活性ガスを流す処理によってそれを除去する請求項49記載の方法。
- 【請求項52】 (a)多糖中のカルボキシ基を活性化するための活性化試薬で酸形の多糖を処理して中間体である活性化された多糖誘導体を得;そして(b)中間体の活性化多糖誘導体を加熱または照射にかけて架橋カルボン酸形の多糖を得ること; からなる架橋カルボン酸形の多糖の製造方法。
- 【請求項53】 酸形の多糖中のカルボキシ基の少なくとも一部が塩化されている請求項52記載の方法。
- 【請求項54】 少なくとも一部のカルボキシ基がアルカリ金属またはアルカリ土類金属で、または4級アンモニウムで塩化されている請求項53記載の方法。
- 【請求項55】 活性化試薬による処理が触媒の存在下で行われる請求項52記載の方法。
- 【請求項56】 酸形多糖中のカルボキシ基の一部が一価または多価アルコールでエステル化されている請求項52記載の方法。
- 【請求項57】 活性化試薬がカルボジイミド、エトキシアセチレン、ウッドワード試薬、またはクロロアセトニトリルである請求項52～56のいずれかに記載の方法。
- 【請求項58】 活性化試薬が2-ハロゲン-N-アルキルピリジニウム塩であり、ここでハロゲンは塩素および臭素からなる群から選ばれ、アルキルは最大6個の炭素原子を有するものである請求項52～56のいずれかに記載の方法。

【請求項59】活性化試薬が2-クロロ-N-メチルピリジンの塩化物であり、3級アミン塩基の存在下で多糖のテトラブチルアンモニウム塩と反応させる請求項58記載の方法。

【請求項60】反応が非プロトン性の有機溶媒中で行われる請求項52～59のいずれかに記載の方法。

【請求項61】非プロトン性溶媒に含まれる有機溶媒が最大炭素原子数6のアルキルを有する低級脂肪族アルコールのジアルキルアミドまたはジアルキルスルホキンドである請求項60記載の方法。

【請求項62】ジメチルスルホキンドが溶媒として用いられる請求項61記載の方法。

【請求項63】反応が0°～150°の範囲の温度で行われる請求項52～62のいずれかに記載の方法。

【請求項64】反応が室温で行われる請求項63記載の方法。

【請求項65】架橋反応に続いて架橋酸形の多糖中のすべての残存遊離カルボキシ基の少なくとも一部が塩化されるか、または一価もしくは多価アルコールでエステル化される請求項52～64のいずれかに記載の方法。

#### 【発明の詳細な説明】

【0001】本発明はカルボキシ官能基を含む酸多糖類の分子間および／または分子内エステル類、さらに詳しくは、官能基の一部もしくは全部が、同一分子の、および／または異なる分子の酸多糖類のヒドロキシル基とエステル化してラクトン結合または分子間エステル結合を形成した酸多糖類に関する。他のアルコール類のOH基が介在しない上記多糖酸の“内部”エステル類は、単一分子または多分子橋かけの形成が前記内部エステル化の結果であるという理由で、“自己橋かけ多糖類”と定義することもできる。本発明の新規化合物を、以下この定義に従って呼称する。“橋かけした(架橋した)”という形容詞は、多糖類分子のカルボキシル基およびヒドロキシル基の間の交差結合を表わす。

【0002】この新規内部エステル体は、カルボキシ官能基の全部または一部だけが上記のようにしてエステル化されているか否かにより、全エステルまたは部分エステル体であることができる。内部部分エステル体において、残カルボキシ官能基の全部または一部を、更に一価または多価のアルコール類でエステル化して“外部的”エステル基を形成させることができ、また、これら双方のエステル基から成る部分エステル体において、その非エステル化カルボキシ官能基を遊離型に留めるか、または金属もしくは有機塩基で塩形成させることができる。

【0003】異なる多糖類分子の間のエステル化によりその分子量が増加し、橋かけに関与する分子数に従って分子量はおおよそ倍加するか、または増加することができる。重合度は、温度、反応時間のような後記製造法で適用する条件に従って変化するが、前記同様橋かけされる多糖類に依存することができる。2種のタイプのエステル結合の比を確認することが不可能であっても、分子量に基づいて概略の比を表わすことができ、これは上記分子間内部エステル結合を有する多糖類集合体の分子数に比例する。本発明の橋かけ生成物は、2～3個の多糖類分子を結合させて得られる生成物が特に重要であって、生成物は前記用語中、特に重合度が異なる。これらの生成物は、たとえば後記実施例で用いた製造法により得ることができる。

【0004】また本発明は、たとえば生物学的に分解されるプラスチック物質を用いる衛生および外科用品製造の分野、化粧品または医薬品の分野、食品工業分野および他の多くの産業分野における新規内部エステル体の用途に関する。

【0005】本発明の新規内部エステル体を製造するための基本的出発物質として有用なカルボキシ官能基を含む酸多糖類は、動物もしくは植物起源の天然多糖類、およびこの物質の合成誘導体、特に、ヒアルロン酸、アルギン酸、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチル澱粉(またカルボキシメチルアミドと呼称される)およびカルボキシメチルキチンのようなあらゆる公知物質および文献に記載された物質である。また、酸多糖類たとえばヒアルロン酸およびアルギン酸のような酸多糖類の外部的部分エステル類も、出発物質として使用することができる。出発物質として使用することができるカルボキシメチルセルロース、カルボキシメチル澱粉およびカルボキシメチルキチンの部分エステル体は、イタリア国特許出願第47963A/88号(同日出願)に開示されており、これらは欧州特許出願第86305233.8(公開第0216453号、1987年4月1日)に開示されたカルボキシ多糖類エステル体の一般的製造法により得ることができる。また出発物質として前記酸性多糖類およびその部分エステル類の分子フラクションを使用することができる。

【0006】新規エステル類の具体的な用途は、内部および外部の全体のエステル化度すなわちエステル化されたカルボキシ官能基の数、および更に塩形成された基の数、ならびにエステル

化の過程に包含される分子の集合度(重合度)に依存して決定することができる。実際これらの数値は、生成物の溶解性およびその粘弾性を決定する因子である。それ故全エステル体はたとえば水性液体に実質的に不溶性であって、その分子構造のためプラスチック物質の製造に、およびかかる物質のための添加物として使用するのに適当である。エステル化度が中程度または低いエステル体およびその無機塩基もしくは有機塩基との塩類は、いずれであっても水性条件下に多少可溶性であって、化粧品および医薬品分野、ならびに一般の医療・衛生分野における種々の用途を意図したゲル類の製造のために適当である。

【0007】本発明の自己橋かけ生成物は、内部エステル型においてすべてのカルボキシ官能基、またはカルボキシ官能基の一部分のみを占有することができる。これら内部部分エステル類において、橋かけ率は、酸性多糖類のカルボキシ基の数の1～60%、特に5～30%の範囲であるのが好ましい。

【0008】本発明の新規内部エステル類は、活性化を引き起こすことができる物質を添加してカルボキシ基を活性化することを基本とする独創的な化学的方法を発見したことにより利用可能となった。活性化反応で生成した不安定な中間体生成物は、触媒添加および／または温度を上昇させた後のいずれかの時点で自然に別挙動を取り、同一のまたは他の多糖類分子のヒドロキシル基と前記のような内部エステル結合を形成する。所望の内部エステル化度に従って、カルボキシ官能基の全部または一部を活性化(ここでいう一部は過剰量の活性化物質を用いるか、または適当な添加方法により得られる)。

【0009】遊離カルボキシ基を含む多糖類を出発物質とするか、好ましくは後記のような塩たとえば金属塩好ましくはアルカリ金属塩もしくはアルカリ土類金属塩、特に、第四級アンモニウム塩のような塩を形成したカルボキシ基を含む多糖類を出発物質とすることにより、その内部エステル基に変換すべきカルボキシ基を活性化することができる。しかしまた出発物質としてアミン類のような有機塩基との塩類を使用することができる。

【0010】遊離カルボキシ基または塩形成させたカルボキシ基を活性化する方法は、それ自体特にペプチド合成の分野において公知であって、この分野の技術者は、遊離型または塩形成型の出発物質を使用するか否かにかかわらず最も適当な方法を容易に決定することができる。活性化方法は、それ自体ペプチド合成法のために公知であり、本発明の製造法に有用であって、たとえばボダンスキー(Bodanszky, M.)著:新規ペプチド合成法を求めて(In search of new methods in peptide synthesis)[Int. J. Peptide Protein Res. 25巻1985年449～474頁];およびグロス(Gross, E)ら著:ペプチド類、分析合成、生物学(The Peptides, Analysis Synthesis, Biology)[Academic Press, Inc. 1979年]第1巻第2章に記載されている。このような方法によりカルボキシル部分を活性化する。すなわちカルボキシ成分を反応型に変換する。かかる活性化は、典型的に下式による酸と活性化剤の反応を包含する:

【化1】



[式中、Xは電子吸引基を表わす]。それ故最も活性なカルボン酸誘導体は、混合無水物であって、また活性化剤として広い意味で酸アジド類および酸クロリド類(これはアジ化水素酸と塩酸の混合無水物と考えることができる)を包含する。加うるにカルボキシル基の活性化は、活性化エステル類中間体を形成させることにより達成することができる。これらの活性化エステル類は種々のタイプのものであることができるが、特に有用な活性化エステル類は、ジシクロヘキシルカルボジイミド、p-ニトロフェニルエステル類、トリクロロフェニルエステル類、ペンタクロロフェニルエステル類、およびヒドロキシルアミン類のO-アシル誘導体、特にN-ヒドロキシスクシンイミドのエステル類を用いて製せられるエステル類である。

【0011】これら種々のタイプの活性化方法はすべて、本発明の橋かけされたカルボキシ多糖類の製造に有用であるが、これは、これらの方法がすべて、カルボキシル基と活性化剤を反応させてヒドロキシル基との反応を容易にする置換基を形成させ、それによって本発明の生成物の特徴である内部エステル結合を容易に形成させる重要な反応に関与することを特徴としているからである。内部エステルに変換されるカルボキシ基の数は、活性化されたカルボキシ基の数に比例し、この数は使用する活性化剤の量に依存する。それ故全内部エステル類を得るためには過剰量の活性化剤を使用すべきであって、一方部分エステル類の場合においては活性



化剤の量は所望のエステル化度に従ってその分量を決めるべきである。

【0012】本発明による橋かけ反応後にもなお遊離型であるかまたは塩形成型であるカルボキシ基は、これを好都合な塩に変換するか、または前記一価もしくは多価アルコール類でエステル化することにより混合エステル体、部分橋かけおよび外部部分エステル体を得ることができる。もちろんカルボキシ基の一部を活性化する前にアルコール類で部分エステル化し、引き続き内部エステル体に変換することができる。すなわち出発物質として多糖エステル類を使用することができる。

【0013】それ故本発明の橋かけ多糖類の新規製造法は、遊離型または塩型カルボキシ基、および一価または多価アルコール類でエステル化されていることもあるカルボキシ基を有する多糖類を、所望により中間体としての活性化誘導体の形成を促進させる補助剤および／または第三級有機塩基もしくは無機塩基の存在下、カルボキシ官能基を活性化する試剤で処理し、この混合物を加熱するかまたは(特に紫外線で)照射し、および必要に応じて多糖類生成物中に残存する遊離型または塩型カルボキシ基を一価もしくは多価アルコール類でエステル化し、および必要に応じて遊離カルボキシ基を塩型にするかもしくは塩型カルボキシ基を遊離型にすることを特徴とする製造法である。カルボキシ基を活性化することができる物質のうち、たとえばペプチド合成に通常使用する物質は使用することができるが、しかしカルボキシルハライド形成のために使用する物質のような多糖類出発物質の分子構造を変化または破壊する作用を有する物質は除くものとする。活性エステル類を形成させる好ましい物質は、カルボジイミド類、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ベンジルーイソプロピルカルボジイミド、ベンジルーエチルカルボジイミド、エトキシアセチレン、ウッドワード試薬(N-エチルー5-フェニルイソオキサゾリウム-3'-スルホネート)、または脂肪族、脂環式もしくは芳香族炭化水素のハロゲン誘導体、または活性基1個ないしそれ以上を存在させて移動性にしたハロゲンを有する異項環化合物のハロゲン誘導体たとえばクロロアセトニトリルおよび特に2-クロロ-N-メチルピリジンのクロリド体または炭素数6を越えない低級アルキル基を有する他のアルキル誘導体のクロリド体のような2-クロロ-N-アルキルピリジンの塩などの物質である。クロリド誘導体の代わりにブロミド誘導体のような他のハロゲン誘導体もちろん使用することができる。

【0014】この活性化反応は、有機溶媒中、特に非プロトン溶媒たとえばジアルキルスルホキシド類、ジアルキルカルボキシルアミド類、たとえば特に低級アルキルのジアルキルスルホキシド類(特にジメチルスルホキシド)、ポリメチレンスルホキシド(たとえばテトラメチレンスルホキシド)、ジアルキルスルホン酸またはポリメチレンスルホン酸(たとえばテトラメチレンスルホン)、スルホラン、および低級脂肪酸の低級アルキル(ここにアルキル基は炭素数最高6を有する)のジアルキルアミド類(たとえばジメチルホルムアミドもしくはジエチルホルムアミド、またはジメチルアセトアミドもしくはジエチルアセトアミド)のような溶媒中で行なうことができる。しかし溶媒は常に非プロトン溶媒である必要はなく、他の溶媒たとえばアルコール類、エーテル類、ケトン類、エステル類、たとえば低級脂肪族ジアルキルオキシ炭化水素(たとえばジメトキシエタン)、および特に低沸点の脂肪族もしくは異項環式アルコール類およびケトン類、たとえばN-アルキルピロリドン類(たとえばN-メチルピロリドンまたはN-エチルピロリドン)、ヘキサフルオロイソプロパノールおよびトリフルオロエタノールのような溶媒も使用することができる。カルボキシル活性化物質としてハロゲン誘導体を、特にその塩型(たとえば前記2-クロロ-N-メチルピリジニウムクロリド)で使用するとき、多糖類出発物質の金属塩または有機塩基の塩たとえば後記のような第四級アンモニウム塩(たとえばテトラブチルアンモニウム塩)を使用するのがより良好である。これらの塩類は、橋かけ反応を最も効果的にする前記のような有機溶媒に非常に可溶性であるという特別の利点を有し、それ故にすぐれた収量が保証される。反応混合物に、酸を除くことができる物質たとえば有機塩基、炭酸塩類、炭酸水素塩類または酢酸アルカリ金属塩もしくは酢酸アルカリ土類金属塩、または有機塩基および特に第三級塩基たとえばピリジンおよびその類似体(たとえばコリジン)または脂肪族アミン塩基(たとえばトリエチルアミンまたはN-メチルピペラジン)のような物質を加えるのが好ましい。

【0015】第四級アンモニウム塩の使用は、本発明の特に有益な方法を示すものであって、本発明の主要な目的の一つを構成する。かかるアンモニウム塩類は良く知られており、他の公知塩類と同様の方法で製せられる。これらは好ましくは炭素数1~6のアルキルから誘導される。テトラブチルアンモニウム塩を用いるのが好ましい。第四級アンモニウム塩を使用する本発明の製造法における一変法は、触媒量の第四級アンモニウム塩たとえばヨウ化テトラブチルアンモニウムの存在下、アルカリ金属塩たとえばナトリウム塩またはカリウム塩を反応させることから成る方法である。



【0016】活性化剤に加えてカルボキシ基の活性化を触媒する物質は文献に記載されており、これらは前記のような塩基が好ましい。たとえばカルボキシ基をイソチアゾリン塩類で活性化するとき、反応混合物に少量のトリエチルアミンを加えるのが好ましい。

【0017】活性化中間体たとえば特にエステル類のような中間体の形成反応は文献で推奨される温度で行なわれるが、この温度は状況に応じて変えることができ、この分野の技術者はそれを容易に決定することができる。内部エステル結合の形成は、かなり広い範囲の温度たとえば0~150°、好ましくは室温ないし室温より僅かに高い温度(たとえば20~75°)で行なうことができる。温度を上げるとは内部エステル結合の形成には好ましく、適当な波長たとえば紫外線照射するのも同様に好ましい。

【0018】多糖類を橋かけ処理した生成物において、遊離カルボキシ量が残存する生成物または塩形の生成物は、これを一価もしくは多価アルコール類で部分エステル化または全エステル化し、一部が内部結合および一部が外部結合を有するエステル体混合物を得ることができる。このエステル化に用いるアルコール類は後記のようなアルコールに対応し、これから本発明の新規混合エステル類を誘導する。

【0019】遊離型または塩型カルボキシ基のエステル化のため、公知常套の方法、たとえば酸型イオン交換体のような触媒物質の存在下、カルボキシ塩たとえばナトリウム塩とエーテル化剤またはアルコール類自体との反応のような方法を用いることができる。文献に記載の公知のエーテル化剤、たとえば特に種々の無機酸または有機スルホン酸、例えば水素酸のような酸のエステル類、すなわちハロゲン化ヒドロカルビルたとえばヨウ化メチルもしくはヨウ化エチル、中性硫酸エステルまたはヒドロカルビル酸、あるいは亜硫酸、炭酸、珪酸もしくは亜リン酸のエステル、またはヒドロカルビルスルホン酸エステル(たとえばメチルー、ベンゾーもしくはp-トルオロスルホン酸エステルまたはクロロスルホン酸メチルまたはエチル)のようなエステル類を使用することができる。この反応は、適当な溶媒、たとえばアルコール好ましくはカルボキシ基に導入すべきアルキル基に対応するアルコール体のような溶媒中で起こるが、ケトン類、エーテル類たとえばジオキサン、または非プロトン性溶媒たとえばジメチルスルホキシドのような非極性溶媒中で反応が起こる。塩基として、たとえばアルカリ金属(もしくはアルカリ土類金属)水和物、または酸化マグネシウム(もしくは銀)、またはこれらの金属の塩基性塩(たとえば炭酸塩)、有機塩基の塩基性塩、第三窒素原子を含む塩基(たとえばピリジンもしくはコリジン)を使用することができる。また塩基の代わりに塩基性イオン交換体を使用することができる。多糖類の部分エステルの塩を出発物質とすると、これらはアンモニウム塩たとえばアンモニウム塩または置換アンモニウム塩であってもよい。

【0020】前記欧州特許出願第86305233.8号に開示された化学的に独自な一法によれば、第四級アンモニウム塩とエーテル化剤を出発物質とし、非プロトン溶媒、たとえばジアルキルスルホキシド類、ジアルキルカルボキシルアミド類、特に低級アルキルが炭素数最高6である低級アルキルのジアルキルスルホキシド類(特にジメチルスルホキシド)、および低級脂肪酸の低級アルキルのジアルキルアミド類(たとえばジメチルホルムアミドもしくはジエチルホルムアミド、またはジメチルアセトアミドもしくはジエチルアセトアミド)のような溶媒中、外部エステル類を有利に製造することができる。この反応は、好ましくは約25~75°、たとえば約30°で進行させるべきである。エステル化は、好ましくは前記溶媒のいずれか(たとえばジメチルスルホキシド)に前記アンモニウム塩を溶解し、これにエーテル化剤をゆっくり加えることにより行なわれる。

【0021】アルキル化剤として、前記アルキル化剤特にハロゲン化アルキルを使用することができる。アンモニウム塩を出発物質とすると、アルキル基は炭素数1~6であるのが好ましいので低級テトラアルキルアンモニウム塩を用いるのが好ましい。テトラブチルアンモニウム塩を使用するのが最もよい。これらの第四級アンモニウム塩は、内部部分エステル化した酸性多糖類の金属塩好ましくは前記のような塩(特にナトリウム塩またはカリウム塩)を、第四級アンモニウム塩基で塩形成したスルホン樹脂と水溶液中で反応させることにより製造することができる。溶出液を凍結乾燥することにより、多糖類エステルのテトラアルキルアンモニウム塩基を得ることができる。これらの塩類出発物質は前記非プロトン溶媒に可溶であり、それ故この方法によるエステル化は特に容易であって良好な収量が得られる。それ故この方法に従うことによるのみエステル化すべきカルボキシ基の数を正確に分量することができる。

【0022】この方法の一変法は、カリウム塩またはナトリウム塩を、適当な溶媒(たとえばジメチルスルホキシド)に懸濁し、これと適当なアルキル化剤を、触媒量の第四級アンモニウム塩(たとえばテトラブチルアンモニウムヨード)の存在下に反応させることから成る。

【0023】この新規方法により得られた内部エステル類において、元のまま残留するカルボキシ

基は、これを有機塩基または無機塩基で塩形成させることができる。かかる塩形成のための塩基の選択は、所望の生成物の用途に基づく。無機塩はナトリウム塩、カリウム塩のようなアルカリ金属塩、またはアンモニウム塩、セシウム塩、アルカリ土類金属塩(たとえばカルシウム塩、マグネシウム塩)またはアンモニウム塩のような無機塩が好ましい。

【0024】有機塩基の塩は、特に脂肪族、アリール脂肪族、脂環式または異項環式アミン類の塩基の塩類である。この種類のアンモニウム塩は、治療上受入れられるがそれ自体不活性なアミン類、または治療活性を有するアミン類から誘導することができる。前者のうち、アルキル基が炭素数最高18である脂肪族アミン類たとえばモノ、ジおよびトリアルキルアミン類、またはアリールアルキルアミン類(この脂肪族部分の炭素数は上記同様、アリールはヒドロキシ基1~3個で置換されていることもあるベンゼン基を意味する)に対して特別の考慮を払うべきである。治療的に許容されるがそれ自体不活性なアミン類として、シクロアミン類たとえば炭素4~6の環、あるいは環中に酸素、硫黄および窒素のような異項原子を有する異項環(たとえばピペリジン、モルホリンもしくはピペラジン)、または置換基としてたとえばアミノもしくはヒドロキシ基(アミノエタノール、エチレンジアミンもしくはコリンのような場合)を有することもある上記同様の環構造を有するアルキレンアミン類のようなシクロアミン類が非常に好適である。

【0025】本発明の橋かけ多糖類を薬理学的または治療的用に向けようとするときには、その担体機能を治療活性アミン類のために用いることができ(後記)、そのようなアミン類の塩を形成させる。それ故これらの塩類は、次に示すようなすべての塩基性窒素含有薬剤から誘導することができる:アルカロイド類、ペプチド類、フェノチアジン類、ベンゾジアゼピン類、チオキサントニン類、ホルモン類、ビタミン類、抗けいれん薬(anticonvulsivants)、精神病治療薬、鎮吐剤、麻酔薬、催眠薬、食欲減退剤(anorexigenics)、トランキライザー、筋肉弛緩剤、冠状血管拡張剤、抗腫瘍薬、抗生物質、抗細菌薬、抗ウイルス薬、抗マラリア薬、炭素アンヒドラーゼ抑制剤、非ステロイド性抗炎症剤、血管収縮剤、コリン作働薬、コリン拮抗薬、アドレナリン作働薬、アドレナリン拮抗薬、ナルコチン拮抗薬。

【0026】塩類は、この技術分野で自体公知の方法、たとえばいくらかの遊離カルボキシ官能基が残存する橋かけ多糖類を、計算量の塩基で処理することにより、製造することができる。しかし塩類はまた、二重交換反応により製造することができる。たとえば橋かけ多糖類および/またはその部分エステル体の第四級アンモニウム塩の溶液を、塩化アルカリ金属の水溶液で処理し、たとえばケトン(たとえばアセトン)のような適当な溶媒で沈澱させて存在するアルカリ金属塩を単離することにより、そのアルカリ金属塩(たとえばナトリウム塩)を得ることができる。

【0027】本発明の橋かけ多糖類は、出発物質として、本発明の製造法のための前記出発物質に対応する天然多糖類、またはカルボキシ基で置換された合成多糖類を使用することができる。本発明は、特にヒアルロン酸、アルギン酸、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルアミドおよびカルボキシメチルキチンから誘導される橋かけ酸性多糖類に関する。

【0028】ヒアルロン酸誘導体は、生物起源の出発基質であってその新規橋かけ生成物が医薬用、外科手術および一般的薬剤として許容されるので、他の誘導体に比し、非常に重要である。

【0029】ヒアルロン酸基質は、自然産の物質たとえばニワトリのとさかから抽出した酸のような天然産のものであることができる。これらの酸類の製造法は文献に記載されており、好ましくは精製したヒアルロン酸を使用すべきである。本発明によれば、有機物質を直接抽出することにより得られた広範囲の分子量を有する分子フラクションの酸集合体から成るヒアルロン酸(たとえば酸集合体分子量の90~80%ないし0.2%、好ましくは5~0.2%)を使用するのが好ましい。これらのフラクションは、文献記載の種々の方法、すなわち加水分解、酸化、酵素的化学物質を用いる方法または物理的方法(たとえば機械的方法もしくは照射法)により得ることができ、しばしば同様の精製処理の間に原初の抽出物として得ることができる。得られた分子フラクションを、分子濾過のような公知方法により分離および精製する。本発明により使用するのに適当な精製HYフラクションは、たとえば非炎症性-NIF-NaHAヒアルロン酸ナトリウム(noninflammatory-NIF-NaHA sodium hyaluronate)として知られたもの[パンフレット(ヒーロン-眼外科における使用案内-ミラーおよびステグマン編、ジョン・ウイレイ・アンド・サンズ) ("Healon"-A guide to its use in Ophthalmic Surgery-D. Miller & R. Stegmann, eds. John Wiley & Sons N.Y. 1983) 5頁中、バラズ(Balazs)により記載されている]である。

【0030】また本発明のエステル類のための出発物質として、ヒアルロン酸たとえばニワトリのとさかから抽出したヒアルロン酸から得ることができる2種の精製フラクション(ヒアラスチン(Hyalastine)およびヒアレクチン(Hyalectin)の名称で知られている)は、特に重要である。フラクショ

ンヒアラスチンは平均分子量約50,000～100,000、フラクシオンヒアレクチンは平均分子量約500,000～730,000を有する。またこれら2種のフラクシオンの混合フラクシオンが単離され、これは平均分子量約250,000～350,000であった。この混合フラクシオンは、特定の出発物質から全ヒアルロン酸を80%の収率で得ることができ、一方フラクシオンヒアレクチンは出発HYの30%、フラクシオンヒアラスチンは出発HYの50%の収率で得ることができる。これらのフラクシオンの製造は前記欧州特許出願第0138572A3号に開示されている。

【0031】新規誘導体を製造するために使用するアルギン酸は、種々の天然物質特に褐藻類(褐藻綱(Phae-cophyceae))から抽出することにより得ることができる。この多糖はD-マンヌロン酸とL-グルロン酸の鎖により構成される。この分子量はその入手源によって非常に変化し、たとえば30,000～200,000である。それは使用する藻類のタイプばかりでなく、収穫した季節、植物の系統および年令に依存する。アルギン酸を得るために使用する褐藻類の主要な生物種は、たとえばマクロシステス・ピリフエラ(Macrocyctis pyrifera)、ラミナリア・クロウストニ(Laminaria Cloustoni)、ラミナリア・ヒペルボレア(Laminaria hyperborea)、ラミナリア・フレキシカウリス(Laminaria Flexicaulis)、ラミナリア・ジギタータ(Laminaria digitata)、アスコフィラム・ノドスム(Ascophyllum nodosum)およびフクス・セラツス(Fucus serratus)である。アルギン酸は、これらの藻類中、細胞膜の拡散成分として、種々のアルカリ金属塩(このうち特にナトリウム塩)の混合物(これはまたアルギンとして知られている)の形で見いだされる。これらの塩類を標準的に水性条件下、炭酸ナトリウム溶液で抽出し、この抽出物を酸たとえば塩酸のような鉱酸で沈澱させて直接的に、または初め不溶性カルシウム塩を形成させて間接的にアルギン酸を得ることができる。

【0032】しかしアルギン酸またはアルギン酸アルカリ金属塩は、微生物的方法、たとえばプソイドモナス・アエルギノーサ(Pseudomonas aeruginosa)、プソイドモナス・プチダ(Pseudomonas putida)、プソイドモナス・フルオレツセンス(Pseudomonas fluorescens)またはプソイドモナス・メンドシナ(Pseudomonas mendocina)突然変異体の発酵により得ることができる。各種のアルギン酸の製造は文献に記載されている。本発明の目的には、精製アルギン酸を使用すべきである。

【0033】またセルロース、澱粉およびキチンのカルボキシメチル誘導体は本発明に有用であって、文献に詳細に記載されている。カルボキシ多糖類それ自体とは別に、これらの一価もしくは多価アルコール類との部分エステル類を、本発明の新規橋かけ生成物の製造のための出発物質として使用することができる。

【0034】また一価もしくは多価アルコール類でエステル化されたカルボキシ官能基を有する本発明の橋かけ多糖類において、前記工程の出発物質中にこれらのカルボキシ官能基が存在するか、またはこの工程の終時点でそれらが誘導されたかを問わず、アルコール類は脂肪族、アリール脂肪族、脂環式または異項環系アルコールのいずれに属していてもよい。

【0035】以下の記載はこの有用なアルコール類を概観するものであり、これは以下説明のように、特定の多糖類基質および最終用途に基づいて各種の基とそれぞれの化合物を選択すべきであるという理解に基づくものである。このようにたとえばこの分野の技術者は、治療的および衛生的用途に向ける橋かけ生成のためにはどのようなアルコールを選択すべきか、および栄養食品分野、香料産業または樹脂および織物の分野の用途のための橋かけ生成物には他のどのようなアルコールがより適当であるかを知っている。

【0036】エステル化成分として使用するため脂肪族アルコール類は、たとえば炭素数最高34を有し、飽和または不飽和であることができ、および他の遊離官能基、もしくは官能基で修飾された基で置換されたこともあるアルコール類である。この修飾基は、たとえばアミノ、ヒドロキシ、アルデヒド、ケト、メルカプト、カルボキシ、またはこれらから誘導される基たとえばヒドロカルビルまたはジヒドロカルビルアミノ基(ここにヒドロカルビルは以下、たとえば $C_nH_{2n+1}$ で示される一価の炭化水素基ばかりでなく、 $-C_nH_{2n-}$ で示されるアルキレン基または $=C_nH_{2n}$ で示されるアルキリデン基を意味する)、エーテルまたはエステル基、アセタールまたはケタール基、チオエーテルまたはチオエステル基、およびエステル化されたカルボキシ基またはカルバミドおよび置換カルバミド基(置換基はヒドロカルビル基1～2個、ニトリル基またはハロゲンである)のような修飾基を包含する。ヒドロカルビル基を含む上記基のうち、これらは好ましくは低級脂肪族基たとえば炭素数最高6のアルキルとすべきである。かかるアルコール類はその炭素鎖中に酸素、窒素および硫黄のような異項原子を介在させてもよい。

【0037】前記官能基1～2個で置換されたアルコール類を選ぶのが好ましい。本発明の目的のために好ましい前記基を有するアルコール類は、炭素数最高12、特に6を有し、前記アミノ、

エーテル、エステル、チオエーテル、チオエステル、アセタール、ケタール基においてヒドロカルビルが炭素数最高4のアルキル基を表わし、エステル化カルボキシ基または置換カルバミド基またはヒドロカルビル基において炭素数前記同様のアルキル基であり、およびアミノまたはカルバミド基が炭素数最高8のアルキレンアミン基またはアルキレンカルバミド基であることができるアルコール類である。これらのアルコール類のうち、メチル、エチル、プロピルまたはイソプロピルアルコール類、*n*-ブチルアルコール、イソブチルアルコール、*tert*-ブチルアルコール、アミルアルコール類、ペンチル、ヘキシル、オクチル、ノニルおよびドデシルアルコール類、就中 *n*-オクチルおよび *n*-ドデシルアルコール類のような直鎖アルコール類のような飽和および非置換アルコール類が特に例示されるべきである。この種の置換アルコール類のうち次のものが例示されるべきである:二価アルコール類たとえばエチレングリコール、プロピレングリコール、ブチレングリコール、三価アルコール類たとえばグリセリン、アルデヒドアルコール類たとえばタルトロンアルコール、カルボキシアアルコール類たとえば乳酸、たとえばグリコール酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アミノアルコール類たとえばアミノエタノール、アミノプロパノール、*n*-アミノプロパノール、*n*-アミノブタノール、およびこれらのアルコール類のアミン官能基中のジメチルおよびジエチル置換誘導体、コリン、ピロリジニルエタノール、ピペリジニルエタノール、ピペラジニルエタノールおよび対応する *n*-プロピルまたは *n*-ブチルアルコール誘導体、モノチオエチレングリコール、およびそのアルキル誘導体たとえばそのメルカプト基のエチル誘導体。

【0038】高級脂肪族飽和アルコール類のうち、次のものを例示すべきである:セチルアルコールおよびミリスチルアルコール。しかし本発明の目的に特に重要なアルコールとして、二重結合1~2個を有する高級不飽和アルコール類たとえば特に多くの精油中に含まれるテルペン類と親和性を有するアルコール類、たとえばシトロネロール、ゲラニオール、ネロール、ネロリドール、リナロール、ファルネソール、フィトールのようなアルコール類。低級不飽和アルコール類のうち、考慮されるべきものはアリルアルコールおよびプロパルギルアルコールである。

【0039】アリール脂肪族アルコール類のうち、特に次のものを例示すべきである:ベンゼン部分1個のみを有し、脂肪族鎖が炭素数最高4を有し、ベンゼン部分がメチルまたはヒドロキシ基1~3もしくはハロゲン原子(特に塩素、臭素、ヨウ素)で置換されていてもよく、脂肪族鎖が遊離アミノ基またはモノもしくはジメチル基から選ばれる1ないしそれ以上の官能基、あるいはピロリジン基またはピペリジン基で置換されたこともあるアルコール類。これらのアルコール類のうち、特に記載すべきものはベンジルアルコールおよびフェネチルアルコールである。

【0040】脂環式または脂肪族脂環式アルコール類は、単環もしくは多環式炭水化物から誘導されるもの、好ましくは炭素数最高34を有するもの、置換されていないもの、脂肪族アルコール類のための前記のような置換基1個ないしそれ以上を含むアルコール類であることができる。単環炭水化物から誘導されるアルコール類のうち、特に記載すべきものは、炭素数最高12のアルコール類、環が好ましくは炭素原子5~7を有しこの環がたとえばメチル、エチル、プロピルまたはイソプロピル基のような低級アルキル基1~3個で置換されたこともあるアルコール類である。この種に特定なアルコール類として、シクロヘキサノール、シクロヘキサノール、1,2,3-シクロヘキサントリオールおよび1,3,5-シクロヘキサントリオール(フロログルシトール)、イノシトール、ならびに *p*-メンタンから誘導されるアルコール類たとえばカルボメントール、メントール、 $\alpha$ -および  $\gamma$ -テルピネオール、1-テルピネノール、4-テルピネノールおよびピペリトール、またはこれらのアルコール類の混合物たとえばテルピネオール、1,4-および1,8-テルペンが記載されるべきである。縮合環を有する炭化水素から誘導されるアルコール類のうち、またたとえばツジヤン、ピナンまたはカンファン類から誘導されるものとしてツジヤノール、サビノール、ピノール水和物、*D*-および *L*-ボルネオール、ならびに *D*-および *L*-イソボルネオールが有用である。

【0041】本発明のエステル類のために使用される脂肪族-脂環多環式アルコール類は、ステロール類、コール酸類およびステロイド類たとえば性ホルモン類およびその合成類似体特にコルチコステロイド類およびこれらの誘導体である。このようにたとえば次のステロイド類を使用することができる:コレステロール、ジヒドロコレステロール、エピジヒドロコレステロール、コプロマタノール、エピコプロマタノール、シトステロール、マチグマステロール、エルゴステロール、コール酸、デオキシコール酸、リトコール酸、エストリオール、エストラジオール、エキレニン、エキリンおよびこれらのアルキル誘導体、および17位におけるエチニルまたはプロピニル誘導体たとえば17- $\alpha$ -エチニル-エストラジオールまたは7- $\alpha$ -メチル-17- $\alpha$ -エチニル-エストラジオール、プレグネノロン、プレグナンジオール、テストステロンおよびその誘導体たとえば17- $\alpha$ -メチルテストステロン、1,2-デヒドロテストステロンおよび17- $\alpha$ -メチル-1,

2-デヒドロテストステロン、ならびにテストステロンおよび1,2-デヒドロテストステロンの17位におけるアルキニル誘導体たとえば17 $\alpha$ -エチニルテストステロン、17 $\alpha$ -プロピニルテストステロン、ノルゲストレル(norgestrel)、ヒドロキシプロゲステロン、コルチコステロン、デオキシコルチコステロン、19-ノルテストステロン、19-ノル-17 $\alpha$ -メチルテストステロンおよび19-ノル-17 $\alpha$ -エチニルテストステロン、コルチゾン、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾン、フルドロコルチゾン、デキサメタゾン、ベタメタゾン、パラメタゾン、フルメタゾン、フルオシノロン、フルプレドニリデン、クロベタゾール、ベクロメタゾン、アルドステロン、デゾキシコルチコステロン、アルファアキサロン、アルファアドロン、ボラスステロン。

【0042】本発明のエステル類のために有用なエステル化成分は、ゲニン類、心臓刺激性グリコシド類の(アグリコン類)たとえばジギトキシゲニン、ギトキシゲニン、ジゴキシゲニン、ストロファンチジン、チゴゲニン、サポニン類である。

【0043】本発明で使用する他のアルコール類は、ビタミンアルコール類たとえばアキセロフトール、ビタミンD2およびD3、アノイリン、ラクトフラビン、アスコルビン酸、リボフラビン、チアミン、パントテン酸である。

【0044】直鎖もしくは環状鎖中に-O-、-S-、-N-および-NHからなる群から選ばれる異項原子1個ないしそれ以上たとえば1~3個を有するもの、これらの中、不飽和結合1個ないしそれ以上たとえば二重結合特に1~3個を有することもあり、それ故また芳香族構造を有する異項環化合物を包含するならば、異項環アルコール類は、前記の脂環式または脂肪族-脂環式アルコール類の誘導体と考えることができる。その特に有用な化合物を以下に述べる:フルフリルアルコール、アルカロイド類および誘導体たとえばアトロピン、スコポラミン、シンコニン、シンコニジン(cinchonidine)、キニン、モルフィン、コデイン、ナロルフィン(nalorphine)、N-ブチルスコポラアンモニウムブロミド、アジュマリン;フェニルエチルアミン類たとえばエフェドリン、イソプロテレノール、エピネフリン;フェノチアジン薬物たとえばペルフェナジン、ピポチアジン(pipothiazine)、カルフェナジン(Carphenazine)、ホモフェナジン(homofenazine)、アセトフェナジン、フルフェナジン(fluphenazine)、N-ヒドロキシエチルプロメタジニクロリド;チオキサントン薬物たとえばフルペンチゾール(flupenthizol)およびクロペンチキソール(clophenithiol);抗痙攣薬たとえばメプロフェンジオール(meprophendiol);精神病治療薬たとえばオピプラモール(opipramol);鎮吐剤たとえばオキシペンジル(oxypendil);鎮痛剤たとえばカルベチジン(carbetidine)、フェノペリジン(phenoperidine)およびメタドール(methadol);催眠剤たとえばエトドロキシジン(etodroxizine);食欲減退剤たとえばベンズヒドロールおよびジフェメトキシジン(diphenmethoxidine);緩徐トランキライザーたとえばヒドロキシジン(hydroxyzine);筋肉弛緩薬たとえばシンナメドリン(cinnamedrine)、ジフイリン(diphylline)、メフェネシン(mephensin)、メトガルバモール(methocarbamol)、クロールフェネシン(chlorphenesin)、2,2-ジエチル-1,3-プロパンジオール、グアイフェネシン(guaifenesin)、イドロシルアミド(idrocilamide);冠状血管拡張剤たとえばジピリダモール(dipyridamole)およびオキシフェドリン(oxyfedrine);アドレナリン阻害剤たとえばプロパノロール(propanolol)、チモロール(timolol)、ピンドロール(pindolol)、ブプラノロール(bupranolol)、アテノロール(atenolol)、メトプロロール(metoprolol)、プラクトロール(practolol);抗腫瘍剤たとえば6-アザウリジン、シタラビン(cytarabine)、フロクスリジン(floxuridine);抗生物質たとえばクロラムフェニコール、チアムフェニコール(thiamphenicol)、エリスロマイシン、オレアンドマイシン、リンコマイシン;抗ウィルス剤たとえばイドクスリジン(idoxuridine);末梢血管拡張剤たとえばイソニコチニルアルコール;炭素アンヒドラーゼ抑制剤たとえばスロカルビレート(sulocarbilate);抗ぜんそく薬および抗炎症剤たとえばチアラミド(tiaramide);スルファミド剤たとえば2-p-スルファミルアニリノエタノール。酸多糖類のカルボキシ基を前記各種のアルコール類でエステル化して外部エステル化のない内部のみの橋かけにより、出発物質と同様の性質を有するが前記利点をも保持する生成物が得られるので、それ故に生成物のすべての用途分野に使用することができる。カルボキシ基のエステル化で同時に起こる外部エステル化により、アルコール類自体に特有の性質を多糖類に分与することにおいて有用であることがわかるであろう。この場合において橋かけ生成物は、アルコール類の特性の担体として機能し、このようにして生成物を薬理学的および医療の分野の良好な用途に向けることができる。それ故本発明による橋かけ生成物と治療活性を有する前記のようなアルコール類を含む薬剤を製造することができる。この種の薬剤は主としてヒアルロン酸基質を有するが、また前記のような他の多糖類に基づく薬剤を使用することができる。

【0045】また塩形成は、塩基性多糖類の固有の性質を利用しうること、および塩形成による塩基たとえば前記のような治療的活性を有する塩基の性質を生成物に分与しうることの双方の



特性を有する生成物を製造することにおいて二重の目的を有する。

【0046】しかしまた新規橋かけ生成物を含む薬剤の賦形は、薬剤および／または治療的活性塩基を多糖類に単に加える(物理的に混合する)ことにより達成される。またそれ故本発明は次のものを含む薬剤を包含する。1. 薬理学的活性物質または薬理学的活性物質群の組合わせ物、および2. 本発明による酸性多糖類の橋かけ生成物から成る担体。この種の混合物中に塩類を存在させることができ、成分として次のものを選ぶことができる。(1)有機塩基。特に重要なことはこのタイプは成分の組合わせであって、(2)その成分は塩基としてヒアルロン酸またはそのいずれか一つのエステルを有する橋かけ生成物。

【0047】この薬剤は、固体形たとえば成分(1)および(2)の2成分のみを含む凍結乾燥粉末を混合物として、または別々に包装したような固体形であることができ、このガレヌス型(galenic form)は局所用として特に適当である。実際、かかる薬剤であって処置すべき上皮に固体形で接触する薬剤は、これを特定の上皮の特性に従ってあらかじめ試験管内で製せられた溶液と同一の特性を有するより高い濃度またはより低い濃度の溶液として製造し、これは本発明の他の側面を表わす。かかる溶液は好ましくは蒸留水中または生理的滅菌溶液を使用し、好ましくは他の薬学的担体を含みしない。かかる溶液の濃度は、別々の2成分としておよびその混合物としてたとえば0.01~75%と広範囲に変えることができる。著しい粘弾性の溶液に対しては薬剤全量または2成分それぞれの10~100%の薬剤濃度になるよう選択すべきである。

【0048】このようなタイプの薬剤は、無水型(凍結乾燥粉末)または水もしくは食塩水で濃厚液とするかあるいは希釈し、橋かけしたヒアルロン酸に基づき特に緩衝剤または他の眼科用途として作用する殺菌剤もしくはミネラル塩のような付加物あるいは補助剤を加えた溶液型において特に重要である。

【0049】このように、前記タイプの薬剤のうち、この場合がそうできるように適用すべき用途分野に適当な酸度、すなわち生理学的に許容できるpHを有する薬剤を選択すべきである。pHは、存在させることができる多糖類、その塩類およびそのいずれかの塩基性もしくは酸性物質の量を規制することによって調節することができる。

【0050】橋かけ度およびエステル化度は、第一に適用される種々の用途分野で得ようとする特性、たとえば治療に適用する場合における親油性または親水性の度合の大小に依存する。通常、高い橋かけ度およびエステル化度は物質の親油性を増加させ、それ故水溶性は減少する。新規橋かけ生成物を治療に用いるため、基質多糖類またはその塩類に比較して親油性は良好で改良されていても十分な水溶性の度合を確保するためエステル化度を規制するのが重要である。本来、エステル化成分の分子の大きさは、通常水溶性に逆比例的に影響を与えるものと考えらるべきである。

【0051】治療活性を有するアルコール類でエステル化しおよび／または治療活性を有する塩基もしくはこれを含む前記薬剤で塩形成させた新規橋かけ生成物は、より治療的に有効であり、出発薬剤に比較してより大なる薬効および／またはより持続性のある効果(遅延効果)を有する。特に重要なことは、この薬物がヒアルロン酸の場合のように生物的環境と高度に両立しうる多糖類に基づくタイプの薬物であることである。

【0052】しかしまたヒアルロン酸は、それ自体の薬理作用に基づき、非常に重要な基質でもあり得る。この多糖類に基づく架橋生成物、および治療的に不活性なアルコール類でエステル化されたものは、元のヒアルロン酸自体またはそのエステル自体に比し改良された安定性を有する。かかる橋かけ生成物は、前記化合物たとえばヒアルロン酸自体で知られたすべての処方、たとえば潤滑作用を有する関節内注射剤として使用することができる。新規橋かけ生成物は元の遊離酸およびエステル体と比較してヒアルロニダーゼに対してより大なる安定性を有する結果として、酵素作用を長く引き延ばす。かかるヒアルロン酸の橋かけ生成物をエステル化するための薬理学的に不活性なアルコール類は、好ましくは炭素数最高8を有する低級脂肪族アルコール類、特にエタノール、プロピルアルコール、イソプロピルアルコールおよびn-ブチルアルコールまたはイソブチルアルコールのような飽和一価アルコール類である。

【0053】ヒアルロン酸に基づく橋かけ生成物は化粧品用途に非常に適する。これらの橋かけ生成物のエステル類のうち、重要なものは治療的不活性のアルコール類たとえば飽和もしくは不飽和脂肪族アルコール類たとえば炭素数1~8の直鎖または分枝鎖の前記のような種類の非置換アルコール類から誘導されるエステル類である。また特に興味のあるアルコール類は、不飽和アルコール類たとえば二重結合1個ないしそれ以上を有するビニルアルコールまたはアリルアルコールおよびこれらの縮合誘導物、あるいはグリセリンのような多価アルコール類である。また脂肪族アルコール類たとえばシクロペンタンまたはシクロヘキサン、およびこれらの低



級アルキル基たとえば炭素数1～4のアルキル基特にメチル基で置換された誘導体は有用である。特に興味あるエステル類は、前記のようなテルペン類および治療活性を有するアルコール類から誘導される脂環式および脂肪族脂環式アルコール類とのエステル類であって、またこれらは化粧品用として有用である。

【0054】極めて重要なことは、ヒアルロン酸に基づく橋かけ生成物の衛生材料および外科材料の製造のための用途である。これらの橋かけ生成物のエステル類は、好ましくは化粧品として使用する前記のようなエステル類である。

【0055】ヒアルロン酸系橋かけ生成物の局所使用用薬剤の担体としての用途は、眼科学分野で特に有用であって、この場合新規物質と角膜上皮の間の特殊な両立性、それ故感作効果のないすぐれた耐性が注目される。更にこの治療剤を、粘弾性的特性を有する濃厚溶液型または固体型で使用する時、完全に透明で粘性を有し、薬剤の持続的生物有効性を確保しそれ故に遅延効果を有するすぐれた生成物を構成する均質で安定なフィルムを、角膜上皮上に形成させることができる。かかる眼科的医療剤は、獣医分野に化学療法的専門家たとえば化学療法成分を含む眼球に使用する獣医専門家が存在しないことを考慮すれば獣医分野で特に有用である。結果的にヒトに使用する製剤を正常に使用し、これらが常に特定の範囲の効果が保証されるとは限らず、また処置を効果的にしなければならない特定の症状に許容されるとは限らない。これはたとえば感染性角結膜炎、伝染性結膜炎またはIBK、主としてウシ、ヒツジおよびヤギに感染する感染症の場合である。

【0056】ヒアルロン酸系の新規橋かけ生成物およびこの生成物を成分(2)として含有する前記のようなタイプの可能な医療剤は、また他の分野および明らかに皮膚科および粘膜たとえば口腔粘膜の疾患に使用することができる。更に生成物は処置による再吸収に寄与する全身的效果たとえば座薬を得るために使用することができる。これらの適用はすべてヒトおよび獣医用の双方の薬剤に使用可能である。ヒトの医療において、新規医療剤は特に小児科的使用に適當である。本発明は特に治療的応用面を包含する。

【0057】また本発明の目的は、前記のような橋かけ酸性多糖類生成物1種ないしそれ以上を含む薬理学的製剤および生成物を前記のように成分(2)として含有する結合薬剤である。治療活性物質(群)とは別に、かかる薬理学的製剤は通常賦形剤を含有し、経口的、直腸的、非経口的、皮下的、局所的または皮膚内投与の用途のために使用することができる。それ故薬剤は固形または半固形たとえば丸薬、錠剤、ゼラチンカプセル剤、カプセル剤、座薬、軟質ゼラチンカプセル剤である。非経口的および皮下的用途のため、筋肉内用途に向ける薬剤形、または点滴もしくは静脈内注射に適當な薬剤形を使用することができ、それ故薬理学的に許容される賦形剤または希釈剤1種ないしそれ以上と混合して活性化合物の溶液もしくは活性化合物の凍結乾燥粉末として存在させることができ、浸透性が生理的流体と両立する前記のような用途に適する。局所的用途のため、スプレー型製剤、たとえば局所用鼻腔スプレー剤、クリーム剤および軟こう、または皮膚内投与のための特製はり付け軟こう薬を考えるべきである。橋かけ生成物の低沸点有機溶媒中の溶解性は、特にスプレー剤製造のためにそれを適当にする。

【0058】本発明の製剤はヒトおよび動物に投与することができる。これらは溶液、スプレー剤、軟こうおよびクリーム剤のために活性成分好ましくは0.01～10%、固形製剤のために活性成分1～100%、好ましくは15～50%を含有させる。投与量は、個々の診断結果、所望の効果および選択した投与方法に依存する。これらの製剤の1日当り投与量は、その成分が発現すべき効果を有する活性主成分を表すならば、塩基性多糖類(ヒアルロン酸の場合として)の対応する回復療法たとえばヒトまたはウマの関節炎回復療法の投与量、およびこの製剤中のエステルまたは成分(1)の場合におけるアルコール成分の投与量の双方のすでに投与した量から減ずることができる。このようにたとえばコルチゾンで部分エステル化したものであってもエステル化したヒアルロン酸の橋かけ生成物は、このステロイドの含量に従って、公知薬理学的製剤の通常の投与量と同一の投与量により投与することができる。

【0059】本発明の塩類の製造は、成分(1)および(2)の二成分の水性懸濁液または有機溶媒溶液、および可能な塩基、またはアルカリ金属、アルカリ土類金属、マグネシウムもしくはアルミニウムの塩基性塩の計算量を接触させ、通常操作により無定形無水型の塩を単離する自体公知操作により、行なうことができる。たとえば最初に成分(1)と(2)の2成分の水性溶液を製し、適当なイオン交換体を用いてその塩の水溶液からこの2成分を分離し、この2溶液を低い温度たとえば0～20°で混合し、生成した塩が水に易溶性であつたらこれを凍結乾燥することができ、一方貧溶性塩はこれを遠心分離、濾過または傾斜法により分離することができ、要すれば引続き乾燥することができる。

【0060】またこれらの結合薬剤のための投与量は、活性主成分を単独で用いる投与量に基づき、それ故この分野の技術者は、対応する公知薬剤のために推奨される投与量を考慮に入れて容易に決定することができる。本発明による化粧品において、橋かけ酸性多糖類生成物およびその塩を、この技術分野で通常使用する賦形剤たとえば薬理学的製剤に関する前記賦形剤と混合する。就中、局所用クリーム剤、軟膏、ローションを用い、この中に橋かけ多糖類またはそのいずれかの塩を化粧品作用主成分として含有させ、たとえばプレグネノロンまたは前記成分のような他の化粧用作用主成分を添加することができる。かかる多糖類において、橋かけに使用されていないカルボキシ基は、好ましくはそのまま遊離とするか、塩形成させるかまたは薬理学的不活性アルコールたとえば前記低級脂肪族アルコールでエステル化する。しかしまた、化粧品は、アルコール類自体が化粧作用を有するかまたは化粧品に対して補助的な作用を有するたとえば殺菌物質、日光保護物質、防水、皮ふ再生もしくは防しわ性物質、芳香物質特に香料の作用を有するアルコール類でエステルされた基を含有させることができる。しかしまたかかる物質は橋かけ多糖類と混合するだけの方法により、前記薬剤の薬理学的活性成分(1)を美容術的要素に置き換えた薬剤と類似の化粧用組成物を構成させることができる。香料産業における本発明の化粧品製剤の使用は、香料主成分の緩慢、一定かつ持続的放出を許容するので、この技術分野の大きな発展となる。

【0061】本発明の重要な目的は、衛生材料および外科材料を製造する方法およびその用途により構成される。これらの材料は、たとえば既に公知の材料と類似であって商業的に入手できるかまたは文献記載の方法で製せられる。本発明の材料はたとえばヒアルロン酸基質で製せられた挿入物または眼科レンズである。

【0062】特に重要な外科材料および衛生材料は、橋かけ生成物の有機液体中、適当な溶液から得ることができ、これを器官の重大な傷害たとえば火傷の場合の皮ふまたは外科における縫合糸のための補助物質もしくは代用物質として外科に使用するフィルム、シートおよび縫糸に形成することができる材料である。本発明は、特にこれらの用途、および(a)橋かけ多糖類またはその塩の有機溶媒溶液を製造し、(b)この溶液をシートもしくは縫糸形に成形し、(c)有機溶媒を除くことから成る外科材料および衛生材料の製造法を包含する。

【0063】橋かけした多糖類またはその塩の溶液の製造は、適当な有機溶媒たとえばケトン、エステルまたは非プロトン溶媒たとえばカルボン酸のアミド、特にジアルキルアミド、炭素数1~5の脂肪酸のアミド、および炭素数1~6のアルキルの誘導体、就中、有機スルホキシドからの誘導体すなわち炭素数最高6のアルキルを有するジアルキルスルホキシドたとえば特にジメチルスルホキシドまたはジエチルスルホキシド、および特に低沸点を有するフルオレート(fluorate)溶媒たとえばヘキサフルオロイソプロパノール中で行なわれる。

【0064】有機溶媒の除去(c)は、この溶媒と混合しなければならない溶媒であって多糖類エステル体が不溶である他の有機または水性溶媒、特に低級脂肪族アルコールたとえばエチルアルコールと接触させる(縫合糸の湿式紡糸の場合)か、あるいはあまり高くない沸点の溶媒を使用して多糖類誘導体の溶液を製造したときはガス流特に適当な加熱窒素流でこの溶媒を除去する(縫合糸の乾式紡糸の場合)ことにより行なわれる。また乾式-湿式紡糸法を用いてすぐれた結果を得ることができる。

【0065】特に重要なことは、ヒアルロン酸塩基で橋かけした生成物を用いて得られた線状物は、傷口の治療および外科治療用の衛生綿の製造のために使用することができることである。かかる衛生綿の使用は、生体内に自然に存在する酵素によりヒアルロン酸に生物学的に分解されるという特別の利点を有する。エステル基を含む橋かけ生成物を使用するとき、この生成物は治療的に許容されるアルコール類から誘導されるものから選ばれるべきであって、そうすることにより酵素的切断後、分解してヒアルロン酸とは別の無害なアルコールたとえばエチルアルコールが生成する。

【0066】このような衛生材料と外科材料の製造において、その機械的性質の改良たとえば糸の場合のもつれに対する抵抗性の改良のため、可塑剤の長所を利用することを包含することができる。かかる可塑剤は、たとえばステアリン酸ナトリウムのような脂肪酸のアルカリ金属塩、炭素数の高い有機酸のエステル類などであることができる。

【0067】生体内に存在するエステラーゼ類による生物学的分解が起こる場合、ヒアルロン酸系橋かけ生成物の他の用途は、薬物またはマイクロカプセルの移植たとえば皮下または筋肉内注射法のためのカプセル剤の製造により明らかに説明される。今日まで緩慢に放出しそれ故放出遅延効果現わすように設計された皮下投与薬物の使用法について、今日までシリコン物質で製せられたカプセルが使用されていたが、このカプセルが回収される可能性はなく生体内で

移動する傾向があるという欠点を有する。新規ヒアルロン酸誘導体を用いることによりこの危険は解消する。

【0068】非常に重要なことは、今日まで前記のような理由のために非常に制限された用途に関連する問題点を解消する橋かけヒアルロン酸系生成物に基づくマイクロカプセルを製造することであって、注射後遅延効果が望ましいどのような場合でもその広範な使用分野を開拓する。

【0069】橋かけしたヒアルロン酸生成物の他の使用は、現在金属または合成プラスチック物質で造られて使用されておりどのような場合でもこの挿入物はある期間後取除くことが予定されているものに代わる種々の固体挿入物たとえば板状物、円板、シートなどのような物質の製造により明らかに説明される。天然たん白質である動物コラーゲン基質で造られる医療剤は、しばしば不快な副作用たとえば炎症または拒否反応を有する。橋かけ処理したヒアルロン酸生成物の場合に、これらが動物起原および非ヒト起原のヒアルロン酸から製せられるものであっても、種々の動物起原の多糖類との間に不和合性はないので上記のような危険性は存在しない。

【0070】他の応用は柔組織の損傷を強化し修復する用途に関する。すなわち失われたまたは損傷した柔組織を置換しうる安全でかつ効果的生物物質を求める緊急な要望が、今日まで長い間存在した。失われた柔組織を修復するため、従来多くの物質たとえばパラフィン、テフロンペースト、シリコンおよび牛コラーゲンが用いられた。しかしこれらの物質は、皮ふ中で移動して拒否反応を現わし皮ふ中に好ましくない恒久的変化を伴う。この理由のため、分解しうる生物物質のための医療剤に対する不変の要望が存在する。ヒアルロン酸の橋かけ生成物は、柔組織の損傷たとえばさ瘡の傷跡、外科手術後の萎縮性不整、モース(Mohs)化学外科損傷、口びるおよび老令のしわの裂傷傷跡のような損傷を修復するのに安全に使用することができる。

【0071】本発明による新規ヒアルロン酸誘導体の医療および外科の分野における応用部分は、特に傷また病変の医療のためのスポンジ型の膨張物質から製せられる製品である。

【0072】ヒアルロン酸ベースの橋かけ生成物の上記のような応用は、一つの方法または他の方法でヒトもしくは動物の生体内に導入するかあるいは生体に外部から適用することを企図した衛生材料または外科材料のための理想溶液により表わされる。しかしまた本発明による他の橋かけ多糖類たとえば前記のような多糖類特にアルギン酸基質で製せられた多糖類を用いて上記のような物質を製造することができる。またこのような場合において、橋かけ処理した生成物は生体内で分解されて元の多糖類を与え、一般に生体はこれをよく許容し、拒否反応の危険はない。

【0073】橋かけしたアルギン酸生成物に関して特に言及すべきことは、産業上および家庭用の用途と物品ならびに栄養食品およびその用途である。これら特に橋かけ部分塩、更に不活性アルコール類たとえば特に低級脂肪族アルコール類でエステル化した生成物の型のものであってゲルを生成物するものは、アイスクリーム類、プディング類および他の多くの種類の甘味食品製造のための食品産業に広く使用することができる。この橋かけ生成物の他の特性は、その保持水の受容力であって、これによりたとえば多くの凍結食品の保存のために使用することができる。橋かけ生成物の第三の特性は、その乳化させる性能およびエマルジョンを安定化させる性能である。この観点からまた、アルギン酸橋かけ生成物は食品産業で重要であって、生成物は香辛料の製造および多くの飲料たとえばビール、果実ジュース、ソース類およびシロップ類の安定化に寄与する。アルギン酸橋かけ生成物は乳化剤として、光沢剤、消泡剤、ラクテクス(lactics)の製造の際、および安定化剤として、セラミックスおよび洗浄剤産業で使用する。また生成物は製紙業、接着製品の製造、織物業の捺染および染色に使用することができる。

【0074】本発明の酸性多糖類橋かけ生成物およびこの生成物を前記アルコール類でエステル化したエステル類と、その金属塩のような塩類の間の物理的、薬理的および治療的性質、ならびに実質的等価関係に関し、非塩生成物に関する前記のような事実は塩類に関してもまた真実であることが理解されるべきである。

【0075】また本発明は、新規橋かけ生成物とその塩類の製造における修飾された変法を包含し、この変法は、一つの操作をいずれかの段階で中断する方法、中間体から処理を始めて残余の操作を行なう方法、または本来の反応処理系内で出発物質を形成させる方法を包含する。

【0076】以下に実施例を挙げ本発明を詳しく説明するが、これらの実施例は本発明を制限するものではない。

## 【0077】

【実施例】実施例1: 架橋したヒアルロン酸(HY)の製造 生成物に関する記載: 内部エステル化に使用されたカルボキシ基1%ナトリウムで塩化されたカルボキシ基99%10mEqモノマー単位に相当する分子量170,000のHYテトラブチルアンモニウム塩6.21gを25°CにおいてDMSO(248ml)に溶かし、トリエチルアミン0.01g(0.1mEq)を加え、得られた溶液を30分間攪拌する。2-クロロ-1-メチルピリジニウム・ヨウ化物0.026g(0.1mEq)のDMSO(60ml)中溶液を1時間でゆっくり滴下して加え、混合物を30°Cで15時間維持する。次いで、水100mlと塩化ナトリウム2.5gの溶液を加え、得られた混合物を攪拌し続けながらアセトン750mlにゆっくり注加する。生成した沈澱をろ過し、アセトン/水(5:1)100mlで3回、次いでアセトン100mlで3回洗浄し、最後に30°Cで24時間真空乾燥する。標記の化合物3.97gを得る。エステル基の定量測定を、John Willy and Sons出版の“官能基に基づく定量的有機分析(Quantitative Analysis Via Functional Groups)”第4版、169-172頁記載のけん化法で行う。

【0078】実施例2: 架橋したヒアルロン酸(HY)の製造 生成物に関する記載: 内部エステル化に使用されたカルボキシ基5%ナトリウムで塩化されたカルボキシ基95%10mEqモノマー単位に相当する分子量85,000のHYテトラブチルアンモニウム塩6.21gを25°CにおいてDMSO(248ml)に溶かし、トリエチルアミン0.051g(0.5mEq)を加え、得られた溶液を30分間攪拌する。2-クロロ-1-メチルピリジニウム・ヨウ化物0.128g(0.5mEq)のDMSO(60ml)中溶液を1時間でゆっくり滴下して加え、混合物を30°Cで15時間維持する。次いで、水100mlと塩化ナトリウム2.5gとの溶液を加え、得られた混合物を攪拌し続けながらアセトン750mlにゆっくり注加する。生成した沈澱をろ過し、アセトン/水(5:1)100mlで3回、次いでアセトン100mlで3回洗浄し、最後に30°Cで24時間真空乾燥する。標記の化合物3.95gを得る。エステル基の定量測定を、John Willy and Sons出版の“官能基に基づく定量的有機分析(Quantitative Analysis Via Functional Groups)”第4版、169-172頁記載のけん化法で行う。

【0079】実施例3: 架橋したヒアルロン酸(HY)の製造 生成物に関する記載: 内部エステル化に使用されたカルボキシ基10%ナトリウムで塩化されたカルボキシ基90%10mEqモノマー単位に相当する分子量620,000のHYテトラブチルアンモニウム塩6.21gを25°CにおいてDMSO(248ml)に溶かし、トリエチルアミン0.101g(1.0mEq)を加え、得られた溶液を30分間攪拌する。2-クロロ-1-メチルピリジニウム・ヨウ化物0.255g(1.0mEq)のDMSO(60ml)中溶液を1時間でゆっくり滴下して加え、混合物を30°Cで15時間維持する。次いで、水100mlと塩化ナトリウム2.5gの溶液を加え、得られた混合物を攪拌し続けながらアセトン750mlにゆっくり注加する。生成した沈澱をろ過し、アセトン/水(5:1)100mlで3回、次いでアセトン100mlで3回洗浄し、最後に30°Cで24時間真空乾燥する。標記の化合物3.93gを得る。エステル基の定量測定を、John Willy and Sons出版の“官能基に基づく定量的有機分析(Quantitative Analysis Via Functional Groups)”第4版、169-172頁記載のけん化法で行う。

【0080】実施例4: 架橋したヒアルロン酸(HY)の製造 生成物に関する記載: 内部エステル化に使用されたカルボキシ基25%ナトリウムで塩化されたカルボキシ基75%10mEqモノマー単位に相当する分子量170,000のHYテトラブチルアンモニウム塩6.21gを25°CにおいてDMSO(248ml)に溶かし、トリエチルアミン0.253g(2.5mEq)を加え、得られた溶液を30分間攪拌する。2-クロロ-1-メチルピリジニウム・ヨウ化物0.639g(2.5mEq)のDMSO(60ml)中溶液を1時間でゆっくり滴下して加え、混合物を30°Cで15時間維持する。次いで、水100mlと塩化ナトリウム2.5gの溶液を加え、得られた混合物を攪拌し続けながらアセトン750mlにゆっくり注加する。生成した沈澱をろ過し、アセトン/水(5:1)100mlで3回、次いでアセトン100mlで3回洗浄し、最後に30°Cで24時間真空乾燥する。標記の化合物3.85gを得る。エステル基の定量測定を、John Willy and Sons出版の“官能基に基づく定量的有機分析(Quantitative Analysis Via Functional Groups)”第4版、169-172頁記載のけん化法で行う。

【0081】実施例5: 架橋したヒアルロン酸(HY)の製造 生成物に関する記載: 内部エステル化に使用されたカルボキシ基50%ナトリウムで塩化されたカルボキシ基50%10mEqモノマー単位に相当する分子量85,000のHYテトラブチルアンモニウム塩6.21gを25°CにおいてDMSO(248ml)に溶かし、トリエチルアミン0.506g(5.0mEq)を加え、得られた溶液を30分間攪拌する。2-クロロ-1-メチルピリジニウム・ヨウ化物1.28g(5mEq)のDMSO(60ml)中溶液を1時間でゆっくり滴下して加え、混合物を30°Cで15時間維持する。次いで、水100mlと塩化ナトリウム2.5gとの溶液を加え、得られた混合物を攪拌し続けながらアセトン750mlにゆっくり注加する。生成した沈澱をろ過し、アセトン/水(5:1)100mlで3回、次いでアセトン100mlで3回洗浄し、最後に30°Cで24時間真空乾燥する。標記の化合物3.65gを得る。エステル基の定

量測定を、John Willy and Sons出版の“官能基に基づく定量的有機分析(Quantitative Analysis Via Functional Groups)”第4版、169-172頁記載のけん化法で行う。

【0082】実施例6: 架橋したヒアルロン酸(HY)の製造 生成物に関する記載: 内部エステル化に使用されたカルボキシ基75%ナトリウムで塩化されたカルボキシ基25%10mEqモノマー単位に相当する分子量170,000のHYテトラブチルアンモニウム塩6.21gを25°CにおいてDMSO(248ml)に溶かし、トリエチルアミン0.759g(7.5mEq)を加え、得られた溶液を30分間攪拌する。2-クロロ-1-メチルピリジニウム・ヨウ化物1.92g(7.5mEq)のDMSO(60ml)中溶液を1時間でゆっくり滴下して加え、混合物を30°Cで15時間維持する。次いで、水100mlと塩化ナトリウム2.5gの溶液を加え、得られた混合物を攪拌し続けながらアセトン750mlにゆっくり注加する。生成した沈澱をろ過し、アセトン/水(5:1)100mlで3回、次いでアセトン100mlで3回洗浄し、最後に30°Cで24時間真空乾燥する。標記の化合物3.54gを得る。エステル基の定量測定を、John Willy and Sons出版の“官能基に基づく定量的有機分析(Quantitative Analysis Via Functional Groups)”第4版、169-172頁記載のけん化法で行う。

【0083】実施例7: 架橋したヒアルロン酸(HY)の製造 生成物に関する記載: 内部エステル化に使用されたカルボキシ基100%10mEqモノマー単位に相当する分子量70,000のHYテトラブチルアンモニウム塩6.21gを25°CにおいてDMSO(248ml)に溶かし、トリエチルアミン1.012g(10mEq)を加え、得られた溶液を30分間攪拌する。2-クロロ-1-メチルピリジニウム・ヨウ化物2.55g(10mEq)のDMSO(60ml)中溶液を1時間でゆっくり滴下して加え、混合物を30°Cで15時間維持する。得られた混合物を攪拌し続けながらアセトン750mlにゆっくり注加する。生成した沈澱をろ過し、アセトン100mlで6回洗浄し、最後に30°Cで24時間真空乾燥する。標記の化合物3.52gを得る。エステル基の定量測定を、John Willy and Sons出版の“官能基に基づく定量的有機分析(Quantitative Analysis Via Functional Groups)”第4版、169-172頁記載のけん化法で行う。

【0084】実施例8: 架橋したヒアルロン酸(HY)の部分エチルエステルの製造 生成物に関する記載: エタノールでエステル化されたカルボキシ基25%; 内部エステル化に用いられたカルボキシ基25%ナトリウムで塩化されたカルボキシ基50%10mEqモノマー単位に相当する分子量170,000のHYテトラブチルアンモニウム塩6.21gを25°CにおいてDMSO(248ml)に溶かし、ヨウ化エチル0.390g(2.5mEq)を加え、得られた溶液を30°Cで12時間維持する。トリエチルアミン0.253g(2.5mEq)を加え、溶液を30分間攪拌する。2-クロロ-1-メチルピリジニウム・ヨウ化物0.639g(2.5mEq)のDMSO(60ml)中溶液を1時間でゆっくり滴下して加え、混合物を30°Cで15時間維持する。次いで、水100mlと塩化ナトリウム2.5gの溶液を加え、得られた混合物を攪拌し続けながらアセトン750mlにゆっくり注加する。生成した沈澱をろ過し、アセトン/水(5:1)100mlで3回、次いでアセトン100mlで3回洗浄し、最後に30°Cで24時間真空乾燥する。標記の化合物3.84gを得る。エトキシ基の定量測定を、クンディッフ(R.H.Cundiff)およびマークナス(P.C.Markunas)の方法[Anal.Chem.33、1028-1930(1961)]で行う。全エステル基の定量測定をJohn Willy and Sons出版の“官能基に基づく定量的有機分析(Quantitative Analysis Via Functional Groups)”第4版、169-172頁記載のけん化法で行う。

【0085】実施例9: 架橋したヒアルロン酸(HY)の部分エチルエステルの製造 生成物に関する記載: エタノールでエステル化されたカルボキシ基50%; 内部エステル化に用いられたカルボキシ基25%ナトリウムで塩化されたカルボキシ基25%10mEqモノマー単位に相当する分子量85,000のHYテトラブチルアンモニウム塩6.21gを25°CにおいてDMSO(248ml)に溶かし、ヨウ化エチル0.780g(5.0mEq)を加え、得られた溶液を30°Cで12時間維持する。トリエチルアミン0.253g(2.5mEq)を加え、溶液を30分間攪拌する。2-クロロ-1-メチルピリジニウム・ヨウ化物0.639g(2.5mEq)のDMSO(60ml)中溶液を1時間でゆっくり滴下して加え、混合物を30°Cで15時間維持する。次いで、水100mlと塩化ナトリウム2.5gの溶液を加え、得られた混合物を攪拌し続けながらアセトン750mlにゆっくり注加する。生成した沈澱をろ過し、アセトン/水(5:1)100mlで3回、次いでアセトン100mlで3回洗浄し、最後に30°Cで24時間真空乾燥する。標記の化合物3.87gを得る。エトキシ基の定量測定を、クンディッフ(R.H.Cundiff)およびマークナス(P.C.Markunas)の方法[Anal.Chem.33、1028-1930(1961)]で行う。全エステル基の定量測定をJohn Willy and Sons出版の“官能基に基づく定量的有機分析(Quantitative Analysis Via Functional Groups)”第4版、169-172頁記載のけん化法で行う。

【0086】実施例10: 架橋したヒアルロン酸(HY)のエチルエステルの製造 生成物に関する記載: エタノールでエステル化されたカルボキシ基75%; 内部エステル化に用いられたカルボキシ基25%10mEqモノマー単位に相当する分子量170,000のHYテトラブチルアンモニウム塩



6.21gを25℃においてDMSO(248ml)に溶かし、ヨウ化エチル1.17g(7.5mEq)を加え、得られた溶液を30℃で12時間維持する。トリエチルアミン0.253g(2.5mEq)を加え、溶液を30分間攪拌する。2-クロロ-1-メチルピリジニウム・ヨウ化物0.639g(2.5mEq)のDMSO(60ml)中溶液を1時間でゆっくり滴下して加え、混合物を30℃で15時間維持する。得られた混合物を攪拌し続けながらアセトン750mlにゆっくり注加する。生成した沈澱をろ過し、アセトン100mlで5回洗浄し、最後に30℃で24時間真空乾燥する。標記の化合物3.91gを得る。エトキシ基の定量測定を、クンディッフ(R.H.Cundiff)およびマークナス(P.C.Markunas)の方法[Anal.Chem.33, 1028-1930(1961)]で行う。全エステル基の定量測定をJohn Willy and Sons出版の“官能基に基づく定量的有機分析(Quantitative Analysis Via Functional Groups)”第4版、169-172頁記載のけん化法で行う。

【0087】実施例11: 架橋したアルギン酸の製造 生成物に関する記載: 内部エステル化に使用されたカルボキシ基1%ナトリウムで塩化されたカルボキシ基99%10mEqモノマー単位に相当するアルギン酸テトラブチルアンモニウム塩(Laminaria hyperboreaから得たアルギン酸から)4.17gを25℃においてDMSO(248ml)に溶かし、トリエチルアミン0.010g(0.1mEq)を加え、得られた溶液を30分間攪拌する。2-クロロ-1-メチルピリジニウム・ヨウ化物0.026g(0.1mEq)のDMSO(60ml)中溶液を1時間でゆっくり滴下して加え、混合物を30℃で15時間維持する。次いで、水100mlと塩化ナトリウム2.5gの溶液を加え、得られた混合物を攪拌し続けながらアセトン750mlにゆっくり注加する。生成した沈澱をろ過し、アセトン/水(5:1)100mlで3回、次いでアセトン100mlで3回洗浄し、最後に30℃で24時間真空乾燥する。標記の化合物1.90gを得る。全エステル基の定量測定を、John Willy and Sons出版の“官能基に基づく定量的有機分析(Quantitative Analysis Via Functional Groups)”第4版、169-172頁記載のけん化法で行う。

【0088】実施例12: 架橋したアルギン酸の製造 生成物に関する記載: 内部エステル化に使用されたカルボキシ基5%ナトリウムで塩化されたカルボキシ基95%10mEqモノマー単位に相当するアルギン酸テトラブチルアンモニウム塩(Areophyllum modosumから得たアルギン酸から)4.17gを25℃においてDMSO(248ml)に溶かし、トリエチルアミン0.051g(0.5mEq)を加え、得られた溶液を30分間攪拌する。2-クロロ-1-メチルピリジニウム・ヨウ化物0.128g(0.5mEq)のDMSO(60ml)中溶液を1時間でゆっくり滴下して加え、混合物を30℃で15時間維持する。次いで、水100mlと塩化ナトリウム2.5gの溶液を加え、得られた混合物を攪拌し続けながらアセトン750mlにゆっくり注加する。生成した沈澱をろ過し、アセトン/水(5:1)100mlで3回、次いでアセトン100mlで3回洗浄し、最後に30℃で24時間真空乾燥する。標記の化合物1.91gを得る。全エステル基の定量測定を、John Willy and Sons出版の“官能基に基づく定量的有機分析(Quantitative Analysis Via Functional Groups)”第4版、169-172頁記載のけん化法で行う。

【0089】実施例13: 架橋したアルギン酸の製造 生成物に関する記載: 内部エステル化に使用されたカルボキシ基10%ナトリウムで塩化されたカルボキシ基90%10mEqモノマー単位に相当するアルギン酸テトラブチルアンモニウム塩(Macrocyctis pyriferaから得たアルギン酸から)4.17gを25℃においてDMSO(248ml)に溶かし、トリエチルアミン0.101g(0.5mEq)を加え、得られた溶液を30分間攪拌する。2-クロロ-1-メチルピリジニウム・ヨウ化物0.255g(1.0mEq)のDMSO(60ml)中溶液を1時間でゆっくり滴下して加え、混合物を30℃で15時間維持する。次いで、水100mlと塩化ナトリウム2.5gの溶液を加え、得られた混合物を攪拌し続けながらアセトン750mlにゆっくり注加する。生成した沈澱をろ過し、アセトン/水(5:1)100mlで3回、次いでアセトン100mlで3回洗浄し、最後に30℃で24時間真空乾燥する。標記の化合物1.90gを得る。エステル基の定量測定を、John Willy and Sons出版の“官能基に基づく定量的有機分析(Quantitative Analysis Via Functional Groups)”第4版、169-172頁記載のけん化法で行う。

【0090】実施例14: 架橋したアルギン酸の製造 生成物に関する記載: 内部エステル化に使用されたカルボキシ基25%ナトリウムで塩化されたカルボキシ基75%10mEqモノマー単位に相当するアルギン酸テトラブチルアンモニウム塩(Laminaria hyperboreaから得たアルギン酸から)4.17gを25℃においてDMSO(248ml)に溶かし、トリエチルアミン0.253g(2.5mEq)を加え、得られた溶液を30分間攪拌する。2-クロロ-1-メチルピリジニウム・ヨウ化物0.639g(2.5mEq)のDMSO(60ml)中溶液を1時間でゆっくり滴下して加え、混合物を30℃で15時間維持する。次いで、水100mlと塩化ナトリウム2.5gの溶液を加え、得られた混合物を攪拌し続けながらアセトン750mlにゆっくり注加する。生成した沈澱をろ過し、アセトン/水(5:1)100ml



Iで3回、次いでアセトン100mlで3回洗浄し、最後に30℃で24時間真空乾燥する。標記の化合物1.80gを得る。エステル基の定量測定を、John Willy and Sons出版の“官能基に基づく定量的有機分析(Quantitative Analysis Via Functional Groups)”第4版、169-172頁記載のけん化法で行う。

【0091】実施例15: 架橋したアルギン酸の製造 生成物に関する記載: 内部エステル化に使用されたカルボキシ基50%ナトリウムで塩化されたカルボキシ基50%10mEqモノマー単位に相当するアルギン酸テトラブチルアンモニウム塩(Macrocystis pyriferaから得たアルギン酸から)4.17gを25℃においてDMSO(248ml)に溶かし、トリエチルアミン0.506g(5.0mEq)を加え、得られた溶液を30分間攪拌する。2-クロロ-1-メチルピリジニウム・ヨウ化物1.280g(5mEq)のDMSO(60ml)中溶液を1時間でゆっくり滴下して加え、混合物を30℃で15時間維持する。次いで、水100mlと塩化ナトリウム2.5gの溶液を加え、得られた混合物を攪拌し続けながらアセトン750mlにゆっくり注加する。生成した沈澱をろ過し、アセトン/水(5:1)100mlで3回、次いでアセトン100mlで3回洗浄し、最後に30℃で24時間真空乾燥する。標記の化合物1.72gを得る。エステル基の定量測定を、John Willy and Sons出版の“官能基に基づく定量的有機分析(Quantitative Analysis Via Functional Groups)”第4版、169-172頁記載のけん化法で行う。

【0092】実施例16: 架橋したアルギン酸の製造 生成物に関する記載: 内部エステル化に使用されたカルボキシ基75%ナトリウムで塩化されたカルボキシ基25%10mEqモノマー単位に相当するアルギン酸テトラブチルアンモニウム塩(Areophyllum nodosumから得たアルギン酸から)4.17gを25℃においてDMSO(248ml)に溶かし、トリエチルアミン0.759g(7.5mEq)を加え、得られた溶液を30分間攪拌する。2-クロロ-1-メチルピリジニウム・ヨウ化物1.932g(7.5mEq)のDMSO(60ml)中溶液を1時間でゆっくり滴下して加え、混合物を30℃で15時間維持する。次いで、水100mlと塩化ナトリウム2.5gの溶液を加え、得られた混合物を攪拌し続けながらアセトン750mlにゆっくり注加する。生成した沈澱をろ過し、アセトン/水(5:1)100mlで3回、次いでアセトン100mlで3回洗浄し、最後に30℃で24時間真空乾燥する。標記の化合物1.59gを得る。エステル基の定量測定を、John Willy and Sons出版の“官能基に基づく定量的有機分析(Quantitative Analysis Via Functional Groups)”第4版、169-172頁記載のけん化法で行う。

【0093】実施例17: 架橋したアルギン酸の製造 生成物に関する記載: 内部エステル化に使用されたカルボキシ基100%10mEqモノマー単位に相当するアルギン酸テトラブチルアンモニウム塩(Laminaria hyperboreaから得たアルギン酸から)4.17gを25℃においてDMSO(248ml)に溶かし、トリエチルアミン1.012g(10mEq)を加え、得られた溶液を30分間攪拌する。2-クロロ-1-メチルピリジニウム・ヨウ化物2.55g(10mEq)のDMSO(60ml)中溶液を1時間でゆっくり滴下して加え、混合物を30℃で15時間維持する。得られた混合物を攪拌し続けながらアセトン750mlにゆっくり注加する。生成した沈澱をろ過し、アセトン100mlで5回洗浄し、最後に30℃で24時間真空乾燥する。標記の化合物1.52gを得る。エステル基の定量測定を、John Willy and Sons出版の“官能基に基づく定量的有機分析(Quantitative Analysis Via Functional Groups)”第4版、169-172頁記載のけん化法で行う。

【0094】実施例18: 架橋したアルギン酸の部分エチルエステルの製造 生成物に関する記載: エタノールでエステル化されたカルボキシ基25%内部エステル化に用いられたカルボキシ基25%ナトリウムで塩化されたカルボキシ基50%10mEqモノマー単位に相当するアルギン酸テトラブチルアンモニウム塩(Areophyllum nodosumから得たアルギン酸から)4.17gを25℃においてDMSO(248ml)に溶かし、ヨウ化エチル0.390g(2.5mEq)を加え、得られた溶液を30℃で12時間維持する。トリエチルアミン0.253g(2.5mEq)を加え、溶液を30分間攪拌する。2-クロロ-1-メチルピリジニウム・ヨウ化物0.639g(2.5mEq)のDMSO(60ml)中溶液を1時間でゆっくり滴下して加え、混合物を30℃で15時間維持する。次いで、水100mlと塩化ナトリウム2.5gの溶液を加え、得られた混合物を攪拌し続けながらアセトン750mlにゆっくり注加する。生成した沈澱をろ過し、アセトン/水(5:1)100mlで3回、次いでアセトン100mlで3回洗浄し、最後に30℃で24時間真空乾燥する。標記の化合物1.8gを得る。エトキシ基の定量測定を、クンディッフ(R.H.Cundiff)およびマークナス(P.C.Markunas)の方法[Anal.Chem. 33, 1028-1930(1961)]で行う。全エステル基の定量測定をJohn Willy and Sons出版の“官能基に基づく定量的有機分析(Quantitative Analysis Via Functional Groups)”第4版、169-172頁記載のけん化法で行う。

【0095】実施例19: 架橋したアルギン酸の部分エチルエステルの製造 生成物に関する記載:

エタノールでエステル化されたカルボキシ基50%内部エステル化に用いられたカルボキシ基25%ナトリウムで塩化されたカルボキシ基25%10mEqモノマー単位に相当するアルギン酸テトラブチルアンモニウム塩(Laminaria hyperboreaから得たアルギン酸から)4.17gを25℃においてDMSO(248ml)に溶かし、ヨウ化エチル0.78g(5.0mEq)を加え、得られた溶液を30℃で12時間維持する。トリエチルアミン0.253g(2.5mEq)を加え、溶液を30分間攪拌する。2-クロロ-1-メチルピリジニウム・ヨウ化物0.639g(2.5mEq)のDMSO(60ml)中溶液を1時間でゆっくり滴下して加え、混合物を30℃で15時間維持する。次いで、水100mlと塩化ナトリウム2.5gの溶液を加え、得られた混合物を攪拌し続けながらアセトン750mlにゆっくり注加する。生成した沈澱をろ過し、アセトン/水(5:1)100mlで3回、次いでアセトン100mlで3回洗浄し、最後に30℃で24時間真空乾燥する。標記の化合物1.78gを得る。エトキシ基の定量測定を、クンディッフ(R.H.Cundiff)およびマークナス(P.C.Markunas)の方法[Anal.Chem. 33, 1028-1930(1961)]で行う。全エステル基の定量測定をJohn Willy and Sons出版の“官能基に基づく定量的有機分析(Quantitative Analysis Via Functional Groups)”第4版、169-172頁記載のけん化法で行う。

【0096】実施例20: 架橋したアルギン酸のエチルエステルの製造 生成物に関する記載: エタノールでエステル化されたカルボキシ基75%内部エステル化に用いられたカルボキシ基25%10mEqモノマー単位に相当するアルギン酸テトラブチルアンモニウム塩(macrocytis pyriferaから得たアルギン酸から)4.17gを25℃においてDMSO(248ml)に溶かし、ヨウ化エチル1.17g(7.5mEq)を加え、得られた溶液を30℃で12時間維持する。トリエチルアミン0.253g(2.5mEq)を加え、溶液を30分間攪拌する。2-クロロ-1-メチルピリジニウム・ヨウ化物0.639g(2.5mEq)のDMSO(60ml)中溶液を1時間でゆっくり滴下して加え、混合物を30℃で15時間維持する。得られた混合物を攪拌し続けながらアセトン750mlにゆっくり注加する。生成した沈澱をろ過し、アセトン100mlで3回洗浄し、最後に30℃で24時間真空乾燥する。標記の化合物1.86gを得る。エトキシ基の定量測定を、クンディッフ(R.H.Cundiff)およびマークナス(P.C.Markunas)の方法[Anal.Chem. 33, 1028-1930(1961)]で行う。全エステル基の定量測定をJohn Willy and Sons出版の“官能基に基づく定量的有機分析(Quantitative Analysis Via Functional Groups)”第4版、169-172頁記載のけん化法で行う。

【0097】実施例21: 架橋したカルボキシメチルキチンの製造 生成物に関する記載: 内部エステル化に使用されたカルボキシ基1%ナトリウムで塩化されたカルボキシ基99%トルジロの方法[Trujillo, Carbohydrate Res. 7, 483(1968)]に従って調製した置換率0.99のカルボキシメチルキチン・ナトリウム塩10mEq(乾燥化合物2.85g相当)を蒸留水300mlに溶かす。次いで、この溶液をテトラブチルアンモニウムの形のスルホン型樹脂(Dowex 50x8)15mlを含有する4℃に調節した恒温カラムに通す。カルボキシ基10mEqに相当する、置換率0.99のカルボキシメチルキチンのテトラブチルアンモニウム塩5.05gを25℃においてDMSO(248ml)に溶かし、トリエチルアミン0.01g(0.1mEq)を加え、得られた溶液を30分間攪拌する。2-クロロ-1-メチルピリジニウム・ヨウ化物0.026g(0.1mEq)のDMSO(60ml)中溶液を1時間でゆっくり滴下して加え、混合物を30℃で15時間維持する。次いで、水100mlと塩化ナトリウム2.5gの溶液を加え、得られた混合物を攪拌し続けながらアセトン750mlにゆっくり注加する。生成した沈澱をろ過し、アセトン/水(5:1)100mlで3回、次いでアセトン100mlで3回洗浄し、最後に30℃で24時間真空乾燥する。標記の化合物2.78gを得る。エステル基の定量測定を、John Willy and Sons出版の“官能基に基づく定量的有機分析(Quantitative Analysis Via Functional Groups)”第4版、169-172頁記載のけん化法で行う。

【0098】実施例22: 架橋したカルボキシメチルキチンの製造 生成物に関する記載: 内部エステル化に使用されたカルボキシ基5%ナトリウムで塩化されたカルボキシ基95%カルボキシ基10mEqに相当する、置換率0.99のカルボキシメチルキチンのテトラブチルアンモニウム塩5.05gを25℃においてDMSO(248ml)に溶かし、トリエチルアミン0.051g(0.5mEq)を加え、得られた溶液を30分間攪拌する。2-クロロ-1-メチルピリジニウム・ヨウ化物0.128g(0.5mEq)のDMSO(60ml)中溶液を1時間でゆっくり滴下して加え、混合物を30℃で15時間維持する。次いで、水100mlと塩化ナトリウム2.5gの溶液を加え、得られた混合物を攪拌し続けながらアセトン750mlにゆっくり注加する。生成した沈澱をろ過し、アセトン/水(5:1)100mlで3回、次いでアセトン100mlで3回洗浄し、最後に30℃で24時間真空乾燥する。標記の化合物2.74gを得る。エステル基の定量測定を、John Willy and Sons出版の“官能基に基づく定量的有機分析(Quantitative Analysis Via Functional Groups)”第4版、169-172頁記載のけん化法で行う。

【0099】実施例23: 架橋したカルボキシメチルキチンの製造 生成物に関する記載: 内部エステル化に使用されたカルボキシ基10%ナトリウムで塩化されたカルボキシ基90%カルボキシ基10mEqに相当する、置換率0.99のカルボキシメチルキチンのテトラブチルアンモニウム塩5.05gを25℃においてDMSO(248ml)に溶かし、トリエチルアミン0.101g(1.0mEq)を加え、得られた溶液を30分間攪拌する。2-クロロ-1-メチルピリジニウム・ヨウ化物0.255g(1.0mEq)のDMSO(60ml)中溶液を1時間でゆっくり滴下して加え、混合物を30℃で15時間維持する。次いで、水100mlと塩化ナトリウム2.5gの溶液を加え、得られた混合物を攪拌し続けながらアセトン750mlにゆっくり注加する。生成した沈澱をろ過し、アセトン/水(5:1)100mlで3回、次いでアセトン100mlで3回洗浄し、最後に30℃で24時間真空乾燥する。標記の化合物2.73gを得る。エステル基の定量測定を、John Willy and Sons出版の“官能基に基づく定量的有機分析(Quantitative Analysis Via Functional Groups)”第4版、169-172頁記載のけん化法で行う。

【0100】実施例24: 架橋したカルボキシメチルキチンの製造 生成物に関する記載: 内部エステル化に使用されたカルボキシ基25%ナトリウムで塩化されたカルボキシ基75%カルボキシ基10mEqに相当する、置換率0.99のカルボキシメチルキチンのテトラブチルアンモニウム塩5.05gを25℃においてDMSO(248ml)に溶かし、トリエチルアミン0.253g(2.5mEq)を加え、得られた溶液を30分間攪拌する。2-クロロ-1-メチルピリジニウム・ヨウ化物0.639g(2.5mEq)のDMSO(60ml)中溶液を1時間でゆっくり滴下して加え、混合物を30℃で15時間維持する。次いで、水100mlと塩化ナトリウム2.5gの溶液を加え、得られた混合物を攪拌し続けながらアセトン750mlにゆっくり注加する。生成した沈澱をろ過し、アセトン/水(5:1)100mlで3回、次いでアセトン100mlで3回洗浄し、最後に30℃で24時間真空乾燥する。標記の化合物2.68gを得る。エステル基の定量測定を、John Willy and Sons出版の“官能基に基づく定量的有機分析(Quantitative Analysis Via Functional Groups)”第4版、169-172頁記載のけん化法で行う。

【0101】実施例25: 架橋したカルボキシメチルキチンの製造 生成物に関する記載: 内部エステル化に使用されたカルボキシ基50%ナトリウムで塩化されたカルボキシ基50%カルボキシ基10mEqに相当する、置換率0.99のカルボキシメチルキチンのテトラブチルアンモニウム塩5.05gを25℃においてDMSO(248ml)に溶かし、トリエチルアミン0.506g(5.0mEq)を加え、得られた溶液を30分間攪拌する。2-クロロ-1-メチルピリジニウム・ヨウ化物1.28g(5.0mEq)のDMSO(60ml)中溶液を1時間でゆっくり滴下して加え、混合物を30℃で15時間維持する。次いで、水100mlと塩化ナトリウム2.5gの溶液を加え、得られた混合物を攪拌し続けながらアセトン750mlにゆっくり注加する。生成した沈澱をろ過し、アセトン/水(5:1)100mlで3回、次いでアセトン100mlで3回洗浄し、最後に30℃で24時間真空乾燥する。標記の化合物2.61gを得る。エステル基の定量測定を、John Willy and Sons出版の“官能基に基づく定量的有機分析(Quantitative Analysis Via Functional Groups)”第4版、169-172頁記載のけん化法で行う。

【0102】実施例26: 架橋したカルボキシメチルキチンの製造 生成物に関する記載: 内部エステル化に使用されたカルボキシ基75%ナトリウムで塩化されたカルボキシ基25%カルボキシ基10mEqに相当する、置換率0.99のカルボキシメチルキチンのテトラブチルアンモニウム塩5.05gを25℃においてDMSO(248ml)に溶かし、トリエチルアミン0.759g(7.5mEq)を加え、得られた溶液を30分間攪拌する。2-クロロ-1-メチルピリジニウム・ヨウ化物1.932g(7.5mEq)のDMSO(60ml)中溶液を1時間でゆっくり滴下して加え、混合物を30℃で15時間維持する。次いで、水100mlと塩化ナトリウム2.5gの溶液を加え、得られた混合物を攪拌し続けながらアセトン750mlにゆっくり注加する。生成した沈澱をろ過し、アセトン/水(5:1)100mlで3回、次いでアセトン100mlで3回洗浄し、最後に30℃で24時間真空乾燥する。標記の化合物2.52gを得る。エステル基の定量測定を、John Willy and Sons出版の“官能基に基づく定量的有機分析(Quantitative Analysis Via Functional Groups)”第4版、169-172頁記載のけん化法で行う。

【0103】実施例27: 架橋したカルボキシメチルキチンの製造 生成物に関する記載: 内部エステル化に使用されたカルボキシ基100%カルボキシ基10mEqに相当する、置換率0.99のカルボキシメチルキチンのテトラブチルアンモニウム塩5.05gを25℃においてDMSO(248ml)に溶かし、トリエチルアミン1.01g(1.0mEq)を加え、得られた溶液を30分間攪拌する。2-クロロ-1-メチルピリジニウム・ヨウ化物2.55g(1.0mEq)のDMSO(60ml)中溶液を1時間でゆっくり滴下して加え、混合物を30℃で15時間維持する。得られた混合物を攪拌し続けながらアセ

トン750mlにゆっくり注加する。生成した沈澱をろ過し、アセトン100mlで5回洗浄し、最後に30°Cで24時間真空乾燥する。標記の化合物2.42gを得る。エステル基の定量測定を、John Willy and Sons出版の“官能基に基づく定量的有機分析(Quantitative Analysis Via Functional Groups)”第4版、169-172頁記載のけん化法で行う。

【0104】実施例28: 架橋したカルボキシメチルキチンのエチルエステルの製造 生成物に関する記載: エタノールでエステル化されたカルボキシ基25%内部エステル化に用いられたカルボキシ基25%ナトリウムで塩化されたカルボキシ基25%カルボキシ基10mEqに相当する、置換率0.99のカルボキシメチルキチンのテトラブチルアンモニウム塩5.05gを25°CにおいてDMSO(248ml)に溶かし、ヨウ化エチル0.39g(2.50mEq)を加え、得られた溶液を30°Cで12時間維持する。トリエチルアミン0.253g(2.5mEq)を加え、溶液を30分間攪拌する。2-クロロ-1-メチルピリジニウム・ヨウ化物0.639g(2.5mEq)のDMSO(60ml)中溶液を1時間でゆっくり滴下して加え、混合物を30°Cで15時間維持する。次いで、水100mlと塩化ナトリウム2.5gの溶液を加え、得られた混合物を攪拌し続けながらアセトン750mlにゆっくり注加する。生成した沈澱をろ過し、アセトン100mlで5回洗浄し、最後に30°Cで24時間真空乾燥する。標記の化合物2.69gを得る。エトキシ基の定量測定を、クンディッフ(R.H.Cundiff)およびマークナス(P.C.Markunas)の方法[Anal.Chem. 33, 1028-1930(1961)]で行う。全エステル基の定量測定をJohn Willy and Sons出版の“官能基に基づく定量的有機分析(Quantitative Analysis Via Functional Groups)”第4版、169-172頁記載のけん化法で行う。

【0105】実施例29: 架橋したカルボキシメチルキチンのエチルエステルの製造 生成物に関する記載: エタノールでエステル化されたカルボキシ基50%内部エステル化に用いられたカルボキシ基25%ナトリウムで塩化されたカルボキシ基25%カルボキシ基10mEqに相当する、置換率0.99のカルボキシメチルキチンのテトラブチルアンモニウム塩5.05gを25°CにおいてDMSO(248ml)に溶かし、ヨウ化エチル0.78g(5.0mEq)を加え、得られた溶液を30°Cで12時間維持する。トリエチルアミン0.253g(2.5mEq)を加え、溶液を30分間攪拌する。2-クロロ-1-メチルピリジニウム・ヨウ化物0.639g(2.5mEq)のDMSO(60ml)中溶液を1時間でゆっくり滴下して加え、混合物を30°Cで15時間維持する。次いで、水100mlと塩化ナトリウム2.5gの溶液を加え、得られた混合物を攪拌し続けながらアセトン750mlにゆっくり注加する。生成した沈澱をろ過し、アセトン100mlで5回洗浄し、最後に30°Cで24時間真空乾燥する。標記の化合物2.71gを得る。エトキシ基の定量測定を、クンディッフ(R.H.Cundiff)およびマークナス(P.C.Markunas)の方法[Anal.Chem. 33, 1028-1930(1961)]で行う。全エステル基の定量測定をJohn Willy and Sons出版の“官能基に基づく定量的有機分析(Quantitative Analysis Via Functional Groups)”第4版、169-172頁記載のけん化法で行う。

【0106】実施例30: 架橋したカルボキシメチルキチンのエチルエステルの製造 生成物に関する記載: エタノールでエステル化されたカルボキシ基75%内部エステル化に用いられたカルボキシ基25%カルボキシ基10mEqに相当する、置換率0.99のカルボキシメチルキチンのテトラブチルアンモニウム塩5.05gを25°CにおいてDMSO(248ml)に溶かし、ヨウ化エチル1.71g(7.5mEq)を加え、得られた溶液を30°Cで12時間維持する。トリエチルアミン0.253g(2.5mEq)を加え、溶液を30分間攪拌する。2-クロロ-1-メチルピリジニウム・ヨウ化物0.639g(2.5mEq)のDMSO(60ml)中溶液を1時間でゆっくり滴下して加え、混合物を30°Cで15時間維持する。次いで、水100mlと塩化ナトリウム2.5gの溶液を加え、得られた混合物を攪拌し続けながらアセトン750mlにゆっくり注加する。生成した沈澱をろ過し、アセトン100mlで5回洗浄し、最後に30°Cで24時間真空乾燥する。標記の化合物2.74gを得る。エトキシ基の定量測定を、クンディッフ(R.H.Cundiff)およびマークナス(P.C.Markunas)の方法[Anal.Chem. 33, 1028-1930(1961)]で行う。全エステル基の定量測定をJohn Willy and Sons出版の“官能基に基づく定量的有機分析(Quantitative Analysis Via Functional Groups)”第4版、169-172頁記載のけん化法で行う。

【0107】実施例31: 架橋したヒアルロン酸(HY)の部分コルチゾン(C21)エステルの製造 生成物に関する記載: コルチゾンでエステル化されたカルボキシ基20%; 内部エステル化に用いられたカルボキシ基25%ナトリウムで塩化されたカルボキシ基55%10mEqモノマー単位に相当する分子量70,000のHYテトラブチルアンモニウム塩6.21gを25°CにおいてDMSO(248ml)に溶かし、21-ブromo-4-プレグネン-17- $\alpha$ -オール-3,11,20-トリオン0.85g(2mEq)を加え、得られた溶液を30°Cで24時間維持する。トリエチルアミン0.253g(2.5mEq)を加え、溶液を30分間攪拌する。2-クロロ-1-メチルピリジニウム・ヨウ化物0.639g(2.5mEq)

次いで、水100mlと塩化ナトリウム2.5gの溶液を加え、得られた混合物を攪拌し続けながらアセトン750mlにゆっくり注加する。生成した沈澱をろ過し、アセトン／水(5:1)100mlで3回、次いでアセトン100mlで3回洗浄し、最後に30℃で24時間真空乾燥する。標記の化合物4.5gを得る。コルチゾンの定量測定を、B. P. に従い、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>のヒドロアルコール溶液による穏やかなアルカリ加水分解およびクロロホルム抽出によって行う。全エステル基の定量測定をJohn Willy and Sons出版の“官能基に基づく定量的有機分析(Quantitative Analysis Via Functional Groups)”第4版、169-172頁記載のけん化法で行う。

【0108】実施例32: 架橋したヒアルロン酸(HY)の混合エタノールおよびコルチゾン部分エステル(C21)の製造 生成物に関する記載: コルチゾン(C21)でエステル化されたカルボキシ基20%エタノールでエステル化されたカルボキシ基25%内部エステル化に用いられたカルボキシ基25%ナトリウムで塩化されたカルボキシ基30%10mEqモノマー単位に相当する分子量85,000のHYテトラブチルアンモニウム塩6.21gを25℃においてDMSO(248ml)に溶かし、ヨウ化エチル0.39g(2.5mEq)を加え、得られた溶液を30℃で12時間維持する。21-ブromo-4-プレグネン-17- $\alpha$ -オール-3,11,20-トリオン0.85g(2mEq)を加え、得られた溶液を30℃で24時間維持する。トリエチルアミン0.253g(2.5mEq)を加え、溶液を30分間攪拌する。2-クロロ-1-メチルピリジニウム・ヨウ化物0.639g(2.5mEq)のDMSO(60ml)中溶液を1時間でゆっくり滴下して加え、混合物を30℃で15時間維持する。次いで、水100mlと塩化ナトリウム2.5gの溶液を加え、得られた混合物を攪拌し続けながらアセトン750mlにゆっくり注加する。生成した沈澱をろ過し、アセトン／水(5:1)100mlで3回、次いでアセトン100mlで3回洗浄し、最後に30℃で24時間真空乾燥する。標記の化合物4.41gを得る。コルチゾンの定量測定を、B. P. に従い、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>のヒドロアルコール溶液による穏やかなアルカリ加水分解およびクロロホルム抽出によって行う。エトキシ基の定量測定を、クンディッフ(R.H.Cundiff)およびマークナス(P.C.Markunas)の方法[Anal.Chem. 33、1028-1930(1961)]で行う。全エステル基の定量測定をJohn Willy and Sons出版の“官能基に基づく定量的有機分析(Quantitative Analysis Via Functional Groups)”第4版、169-172頁記載のけん化法で行う。

【0109】実施例33: 架橋したヒアルロン酸(HY)の混合エタノールおよびコルチゾンエステル(C21)の製造 生成物に関する記載: コルチゾンでエステル化されたカルボキシ基20%エタノールでエステル化されたカルボキシ基70%内部エステル化に用いられたカルボキシ基10%10mEqモノマー単位に相当する分子量170,000のHYテトラブチルアンモニウム塩6.21gを25℃においてDMSO(248ml)に溶かし、ヨウ化エチル1.09g(7mEq)を加え、得られた溶液を30℃で12時間維持する。21-ブromo-4-プレグネン-17- $\alpha$ -オール-3,11,20-トリオン0.85g(2mEq)を加え、得られた溶液を30℃で24時間維持する。トリエチルアミン0.101g(1.0mEq)を加え、溶液を30分間攪拌する。2-クロロ-1-メチルピリジニウム・ヨウ化物0.255g(1.0mEq)のDMSO(60ml)中溶液を1時間でゆっくり滴下して加え、混合物を30℃で15時間維持する。得られた混合物を攪拌し続けながらアセトン750mlにゆっくり注加する。生成した沈澱をろ過し、アセトン100mlで5回洗浄し、最後に30℃で24時間真空乾燥する。標記の化合物4.58gを得る。コルチゾンの定量測定を、B. P. に従い、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>のヒドロアルコール溶液による穏やかなアルカリ加水分解およびクロロホルム抽出によって行う。エトキシ基の定量測定を、クンディッフ(R.H.Cundiff)およびマークナス(P.C.Markunas)の方法[Anal.Chem. 33、1028-1930(1961)]で行う。全エステル基の定量測定をJohn Willy and Sons出版の“官能基に基づく定量的有機分析(Quantitative Analysis Via Functional Groups)”第4版、169-172頁記載のけん化法で行う。

【0110】実施例34: ヒアルロン酸(HY)の部分テトラブチルアンモニウム塩の製造 生成物に関する記載: テトラブチルアンモニウムで塩化されたカルボキシル25%酸の形のカルボキシル75%10mEqモノマー単位に相当する分子量170,000のHYナトリウム塩4.0gを蒸留水400mlに溶かし、H<sup>+</sup>形のスルホン型樹脂(Dowex 50x8)15mlを含有する、5℃の恒温カラムに通す。温度5℃に保持したナトリウム不含溶出液を攪拌し続けながら、0.1M水酸化テトラブチルアンモニウム溶液25mlに加える。得られた溶液を凍結し、凍結乾燥する。

【0111】実施例35: 架橋したヒアルロン酸とカルテオロールとの塩の製造 生成物に関する記載: 内部エステル化に用いられたカルボキシ基25%カルテオロールと塩形成したカルボキシ基75%10mEqモノマー単位に相当するヒアルロン酸の部分テトラブチルアンモニウム塩(25%)4.39gを25℃においてDMSO(248ml)に溶かし、トリエチルアミン0.253g(2.5mEq)を加え、得られた溶液を30分間攪拌する。2-クロロ-1-メチルピリジニウム・ヨウ化物0.639g(2.5mEq)のDMSO(60ml)中溶液を1時間でゆっくり滴下して加え、混合物を30℃で15時間維持



する。得られた混合物を攪拌し続けながらアセトン750mlにゆっくり注加する。生成した沈澱をろ過し、アセトン100mlで5回洗浄し、最後に30℃で24時間真空乾燥する。沈澱物を蒸留水400mlに懸濁し、5℃に冷却する。塩基性カルテオロール2.19g(7.5mEq)を加え、全体を30分間攪拌する。得られた混合物を凍結乾燥する。標記の化合物5.8gを得る。エステル基の定量測定をJohn Willy and Sons出版の“官能基に基づく定量的有機分析(Quantitative Analysis Via Functional Groups)”第4版、169-172頁記載のけん化法で行う。カルテオロールの分析はチュの方法[S.Y.Chu, J.Pharmac.Sci.67, 1623(1978)]に従って行う。

【0112】実施例36: 架橋したヒアルロン酸とカナマイシンの塩の製造 生成物に関する記載: 内部エステル化に用いられたカルボキシ基25%カナマイシンと塩形成したカルボキシ基75%10mEqモノマー単位に相当するヒアルロン酸の部分テトラブチルアンモニウム塩(25%)4.39gを25℃においてDMSO(248ml)に溶かし、トリエチルアミン0.253g(2.5mEq)を加え、得られた溶液を30分間攪拌する。2-クロロ-1-メチルピリジニウム・ヨウ化物0.639g(2.5mEq)のDMSO(60ml)中溶液を1時間でゆっくり滴下して加え、混合物を30℃で15時間維持する。得られた混合物を攪拌し続けながらアセトン750mlにゆっくり注加する。生成した沈澱をろ過し、アセトン100mlで5回洗浄し、最後に30℃で24時間真空乾燥する。沈澱物を蒸留水400mlに懸濁し、5℃に冷却した後、カナマイシン硫酸塩1.1g(7.5mEq)を蒸留水25mlに溶かし、OH-形の4級アンモニウム樹脂(Dowex 1x8)15ml含有カラムから溶離して得た溶液を、30分間攪拌し続けながら加える。得られた混合物を凍結乾燥する。標記の化合物4.6gを得る。エステル基の定量測定をJohn Willy and Sons出版の“官能基に基づく定量的有機分析(Quantitative Analysis Via Functional Groups)”第4版、169-172頁記載のけん化法で行う。カナマイシンの微生物学的定量を、*B. subtilis* 6633を用い、カナマイシン標品との比較により行う。

【0113】実施例37: 架橋したヒアルロン酸とアミカシンの塩の製造 生成物に関する記載: 内部エステル化に用いられたカルボキシ基25%アミカシンと塩形成したカルボキシ基75%10mEqモノマー単位に相当するヒアルロン酸の部分テトラブチルアンモニウム塩(25%)4.39gを25℃においてDMSO(248ml)に溶かし、トリエチルアミン0.253g(2.5mEq)を加え、得られた溶液を30分間攪拌する。2-クロロ-1-メチルピリジニウム・ヨウ化物0.639g(2.5mEq)のDMSO(60ml)中溶液を1時間でゆっくり滴下して加え、混合物を30℃で15時間維持する。得られた混合物を攪拌し続けながらアセトン750mlにゆっくり注加する。生成した沈澱をろ過し、アセトン100mlで5回洗浄し、最後に30℃で24時間真空乾燥する。沈澱物を蒸留水400mlに懸濁し、5℃に冷却する。30分間攪拌し続けながら塩基性アミカシン1.1g(7.5mEq)を加える。得られた混合物を凍結乾燥する。標記の化合物4.8gを得る。エステル基の定量測定をJohn Willy and Sons出版の“官能基に基づく定量的有機分析(Quantitative Analysis Via Functional Groups)”第4版、169-172頁記載のけん化法で行う。アミカシンの定量分析を*S.aureus* 29737を用い、アミカシン標品との比較により微生物学的に行う。

【0114】実施例38: 架橋したヒアルロン酸(HY)の部分エチルエステルの製造 生成物に関する記載: エタノールでエステル化されたカルボキシ基50%内部エステル化に用いられたカルボキシ基10%ナトリウムで塩化されたカルボキシ基40%10mEqモノマー単位に相当する分子量85,000のHYテトラブチルアンモニウム塩6.21gを25℃においてDMSO(248ml)に溶かし、ヨウ化エチル0.780g(5.0mEq)を加え、溶液を30℃で12時間維持する。塩化ピリジン0.118g(1mEq)を加え、得られた溶液を30分間攪拌する。N-ベンジル-N'-エチルカルボジイミド0.16g(1mEq)のDMSO(20ml)中溶液を1時間でゆっくり滴下して加え、混合物を30℃で45時間維持する。次いで、水100mlと塩化ナトリウム2.5gの溶液を加え、得られた混合物を攪拌し続けながらアセトン750mlにゆっくり注加する。生成した沈澱をろ過し、アセトン/水(5:1)100mlで3回、次いでアセトン100mlで3回洗浄し、最後に30℃で24時間真空乾燥する。標記の化合物3.85gを得る。エトキシ基の定量測定を、クンディッフ(R.H.Cundiff)およびマークナス(P.C.Markunas)の方法[Anal.Chem. 33, 1028-1930(1961)]で行う。全エステル基の定量測定をJohn Willy and Sons出版の“官能基に基づく定量的有機分析(Quantitative Analysis Via Functional Groups)”第4版、169-172頁記載のけん化法で行う。

【0115】実施例39: 架橋したヒアルロン酸(HY)の製造 生成物に関する記載: 内部エステル化に用いられたカルボキシ基10%ナトリウムで塩化されたカルボキシ基90%10mEqモノマー単位に相当する分子量170,000のHYテトラブチルアンモニウム塩6.21gを25℃においてDMSO(248ml)に溶かし、塩化ピリジン0.118g(1mEq)を加え、得られた溶液を30分間攪拌する。N-ベンジル-N'-エチルカルボジイミド0.16g(1mEq)のDMSO(20ml)中溶液を1時間でゆっくり滴下して加え、混合物を30℃で45時間維持する。次いで、水100mlと塩化ナトリウム



2.5gの溶液を加え、得られた混合物を攪拌し続けながらアセトン750mlにゆっくり注加する。生成した沈澱をろ過し、アセトン／水(5:1)100mlで3回、次いでアセトン100mlで3回洗浄し、最後に30℃で24時間真空乾燥する。標記の化合物3.9gを得る。全エステル基の定量測定をJohn Willy and Sons出版の“官能基に基づく定量的有機分析(Quantitative Analysis Via Functional Groups)”第4版、169-172頁記載のけん化法で行う。上記の製造の実施例は本発明の様々な架橋多糖類(ポリサッカリド)の例示にすぎない。所望の架橋産物を得るために、適当な他の出発物質および／または反応物質により置換するだけで、上記の方法に従い、特定の好ましい他の生成物を製造することができる。例えば、カルボキシメチルセルロースまたはカルボキシメチル澱粉の架橋誘導体は、上記実施例21-30においてカルボキシメチルキチンをカルボキシメチルセルロースまたはカルボキシメチル澱粉に基づく他の出発物質で置換するだけで、これら実施例記載の方法に従って製造することができる。

【0116】既に述べたように、本発明の新規な多糖類エステルは医薬製剤および新規な医療製品の製造に有用である。以下に本発明の医薬製剤を例示する。

【0117】製剤例1 100ml中に以下の成分を含有するコルチゾン含有液剤(コリリウム): ヒアルロン酸とコルチゾンおよびエタノールとの部分および混合エステル(実施例32) 0.300g p-ヒドロキシ安息香酸エチル 0.010g p-ヒドロキシ安息香酸メチル 0.050g 塩化ナトリウム 0.900g 注射用製剤のための水/g.b.a. 100ml

【0118】製剤例2 100g中に以下の成分を含有するヒアルロン酸とエタノールとの部分エステルを含有するクリーム: ヒアルロン酸とエタノールとの部分エステル(実施例9) 0.2g ポリエチレングリコール・モノステアレート 400 10.000g Cetiol V 5.000g Lanette SX 2.000g パラオキシ安息香酸メチル 0.075g パラオキシ安息香酸プロピル 0.050g ジヒドロ酢酸ナトリウム 0.100g グリセリンF. U. 1.500g Sorbitol 70 1.500g Test cream 0.050g 注射用製剤のための水/g.b.a. 100.00g

【0119】製剤例3 100g中に以下の成分を含有するカルボキシメチルキチンとエチルアルコールとの部分エステルを含有するクリーム: カルボキシメチルキチンとエチルアルコールとの部分エステル(実施例29) 0.2g ポリエチレングリコール・モノステアレート 400 10.000g Cetiol V 5.000g Lanette SX 2.000g パラオキシ安息香酸メチル 0.075g パラオキシ安息香酸プロピル 0.050g ジヒドロ酢酸ナトリウム 0.100g グリセリンF. U. 1.500g Sorbitol 70 1.500g Test cream 0.050g 注射用製剤のための水/g.b.a. 100.00g 以下の実施例は、本発明のアルギン酸エステルを含有する医療製品を例示するものである。

【0120】実施例40: カルボキシメチルセルロースの架橋エステルを用いるフィルムの製造 架橋したカルボキシメチルセルロースのN-プロピルエステルのジメチルスルホキシド溶液を調製する。ストラティファイアー(stratifier)を用いてガラスシートの上に溶液を薄層に広げる: 厚みはフィルムの最終的な厚みの10倍以上とする必要がある。ガラスシートをエタノールに浸漬すると、ジメチルスルホキシドは吸収されるがカルボキシメチルセルロースエステルは溶解せず、固化する。ガラスシートからフィルムを剥離し、エタノールで繰り返し洗浄し、さらに水洗した後、再びエタノールで洗浄する。得られたシートを圧搾機(プレス)内で30℃において48時間乾燥する。

【0121】実施例41: カルボキシメチルセルロースの架橋エステルを用いる糸の製造 架橋したカルボキシメチルセルロースのベンジルエステルのジメチルスルホキシド溶液を調製する。このようにして得られた溶液をポンプにより孔径0.5mmのスレーダー(threader)を通して押し込む。スレーダーはエタノール/ジメチルスルホキシド80:20(この濃度比は、エタノールを追加して一定に保つ)に浸漬する: ジメチルスルホキシド溶液をこのようにして浸漬すると大部分のジメチルスルホキシドが失われ、糸が固化する。まだジメチルスルホキシドが含まれている間に糸を伸ばし、さらに繰り返し伸ばしてエタノールで洗浄する。糸を窒素気流中で乾燥する。

【0122】実施例42: カルボキシメチルキチンの架橋エステルを用いるスポンジ様物質の製造 全カルボキシ基がエステル化されているカルボキシメチルキチンの架橋ベンジルエステルをジメチルスルホキシドに溶かす。調製した溶液各10mlに300ulに相当する顆粒度を有する塩化ナトリウム31.5g、炭酸水素ナトリウム1.28gおよびクエン酸1gの混合物を加え、ミキサーにかけて全体を均質にする。ペースト状の混合物を様々な方法、例えば、互いに反対方向に回転する、相互の距離の調節が可能な2個のローラーからなるマンジ(mange)を用いて層状にする。この距離を調節しながら、形成されるペースト層の支持体として働くシリコンペーパーの紙片と一緒にペーストをローラー間に通過させる。この層を幅および長さが所望の寸法になるように切断し、シリコンから離し、ろ紙に包み、水などの適当な溶媒に浸ける。このようにして得られたス

ポンジを水などの適当な溶媒で洗浄し、これをガンマ線で滅菌してもよい。

【0123】実施例43: カルボキシメチルキチンの架橋エステルを用いるスポンジ様物質の製造  
実施例42記載の方法に従い、他のカルボキシメチルキチンエステル類を用いてスポンジ様物質を製造することができる。所望により、ジメチルスルホキシドに代えて、選択したエステルを溶解させる任意の他の溶媒を用いることができる。塩化ナトリウムの代わりに、カルボキシメチルキチンのエステルを溶解させるために用いる溶媒には不溶であるが、上記の機械的処理の後のカルボキシメチルキチンエステルを溶解させるために用いる溶媒には可溶であり、さらに、スポンジ様物質に要求される孔の種類を得る上で適正な顆粒性を有する、他の固形物質を随意用いることができる。炭酸水素ナトリウムおよびクエン酸の代わりに、カルボキシメチルキチンを溶解させるために用いる溶媒の懸濁液または溶液中で相互に反応して二酸化炭素などのガスを発生し、低密度の(詰まり過ぎていない)スポンジ様物質を形成させるよう作用する、他の同様な化合物の組合せを用いることができる。即ち、炭酸水素ナトリウムの代わりに他の炭酸水素塩またはアルカリまたはアルカリ土類の炭酸塩を、クエン酸の代わりに酒石酸などの他の固形酸を用いることができる。このように本発明を記載したので、該発明を様々な方法で変化させることができる。それらの変法は本発明の思想および範囲から逸脱するものとみなされるべきでなく、それら当業者自明の変法は全て以下の請求の範囲に包含されるものとする。